

Ю.П. СИВОЛАП, В.А. САВЧЕНКОВ

**Злоупотребление
опиоидами
и опиоидная
зависимость**

Ю.П. СИВОЛАП, В.А. САВЧЕНКОВ

Злоупотребление опиоидами и опиоидная зависимость



Москва
"Медицина"
2005

УДК 616.89-008.441.33

ББК 56.14

С34

Сиволап Ю.П., Савченков В.А. Злоупотребление опиоидами и опиоидная зависимость. — М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. — 304 с. ISBN 5-225-04237-6

Монография посвящена теоретическим и практическим аспектам проблемы злоупотребления опиоидами и опиоидной зависимости и состоит из трех частей.

Первая часть содержит современные представления о фармакологии опиоидов и нейробиологических основах опиоидной зависимости. Наряду с общими сведениями представлены данные о фармакологических, токсикологических и наркотических свойствах отдельных опиоидов — как «уличных» наркотиков, так и наркотических анальгетиков, применяемых в клинической практике.

Вторая часть посвящена клиническим аспектам злоупотребления опиоидами. В ней рассматриваются фазные состояния опийной наркомании (наркотическое опьянение, синдром отмены, постабстинентное состояние и ремиссия), вопросы психопатологии опиоидной зависимости, а также инфекционные, висцеральные и неврологические последствия злоупотребления опиоидами.

В третьей части книги обсуждаются основные модели лечения опиоидной зависимости с анализом достоинств и недостатков каждой из них. Подробно рассматриваются методы поддерживающего лечения метадонотерапией и другие программы заместительной терапии.

Для наркологов, психиатров, анестезиологов-реаниматологов и врачей других специальностей.

ББК 56.14

Sivolap Yu.P., Savchenkov V.A. Opioid Abuse and Opioid Dependence. — Moscow: Meditsina Publishers, 2005. — 304 p. ISBN 5-225-04237-6

The monograph is dedicated to theoretical and practical aspects of a problem of opioid abuse and dependence and consists of three parts.

The first part incorporates the latest knowledge on pharmacology of opioids and neurobiology of opioid dependence. Besides the common intelligence the data on pharmacology, toxicology and abuse potential of separate opioids — both street drugs and medicinal preparations — are considered.

The second part covers clinical questions of opioid abuse. Besides the phase conditions of opioid dependence (drug intoxication, withdrawal, postwithdrawal state and remission) the questions of psychopathology of opioid dependence such as infectious, visceral and neurological consequences of opioid abuse are highlighted.

The third part focuses on the basic models of opioid dependence treatment with the analysis of advantages and disadvantages of each of them. Methadone maintenance and other programmes of opioid substitution are minutely considered.

Readership: Specialists in addictive disorders, psychiatrists, anaesthesiologists and other specialists.

ISBN 5-225-04237-6

© Ю.П. Сиволап, В.А. Савченков, 2005

Все права авторов защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	6
Введение	9
Список принятых сокращений	13

Часть I

Опиоиды: фармакология, токсикология, наркогенные свойства

Г л а в а 1. Общая характеристика опиоидов. Фармакологические аспекты опиоидной зависимости	15
1.1. Опиоидные рецепторы и их лиганды	16
1.2. Классификация опиоидов	21
1.3. Физиологическое действие морфина и его аналогов	26
1.4. Толерантность к опиоидам. Физический и психический компоненты опиоидной зависимости	32
1.5. Нейробиологические механизмы формирования опиоидной зависимости	35
Г л а в а 2. Частная фармакология опиоидов	41
2.1. Агонисты опиоидных рецепторов	41
2.2. Частичные опиоидные агонисты и препараты смешанного (агонист-антагонистического) действия	68
2.3. Антагонисты опиоидных рецепторов	79

Часть II

Клинические аспекты злоупотребления опиоидами

Г л а в а 3. Основные клинические феномены	84
3.1. Определение понятий	84
3.2. Способы употребления наркотиков	86
3.3. Острая опиоидная интоксикация (наркотическое опьянение)	89
3.4. Передозировка опиоидов	92
3.5. Синдром отмены опиоидов	99
3.6. Постабстинентный период и ремиссия наркомании	102
3.7. Влияние опиоидов на плод. Абстинентный синдром плода и новорожденного	104

3.8. Клинические проявления хронического злоупотребления опиоидами. Диагностика опиоидной зависимости	107
Глава 4. Психопатология опиоидной зависимости	109
4.1. Типология психических нарушений	109
4.2. Расстройства невротического спектра	114
4.3. Мотивационные нарушения и стойкие изменения личности	138
4.4. Аффективные расстройства	144
4.5. Расстройства пищевого поведения	147
4.6. Острые психозы	149
4.7. Вторичные аддиктивные расстройства (викарное и сопутствующее злоупотребление неопиоидными психоактивными веществами) . . .	162
4.8. Предполагаемые механизмы развития психических расстройств. Дуалистическая концепция патогенеза психопатологических проявлений опиоидной зависимости	172
4.9. Постановка вопроса об особой психопатологии опиоидной зависимости. Предпочтительные типы психопатологического реагирования у больных опиной наркоманией	176
4.10. Прогностическое значение отдельных психопатологических феноменов и внеболезненных факторов.	181
Глава 5. Поражение органов и систем у лиц, злоупотребляющих опиоидами.	184
5.1. Инфекционные и венерические болезни	186
5.2. Поражение внутренних органов.	199
5.3. Поражение нервной системы.	210

Часть III

Подходы к лечению опиоидной зависимости. Особенности лекарственных реакций у больных опиной наркоманией

Глава 6. Лечение синдрома отмены опиоидов	219
6.1. Лечение клонидином и его аналогами	222
6.2. Психофармакологические подходы	225
6.3. Ускоренная опиоидная детоксикация.	230
6.4. Кратковременная заместительная терапия	235
6.5. Биологическая терапия	237
Глава 7. Противорецидивная терапия	239
7.1. Превентивная терапия налтрексоном.	239
7.2. Психофармакологические подходы	243
7.3. Поддерживающее лечение метадоном и другие программы заместительной терапии	244
Глава 8. Опиоидная зависимость как терапевтическая проблема.	260
8.1. Восприимчивость и резистентность психопатологических проявлений опиоидной зависимости к действию психотропных препаратов. Побочные действия лекарств и осложнения терапии	262

8.2. Оценка роли различных классов лекарственных средств в терапии опиоидной зависимости	274
8.3. Особенности лечения ВИЧ-инфицированных больных	283
8.4. Перспективные направления поиска новых подходов к лечению опиоидной зависимости. . .	284
Список литературы.	286
Предметный указатель	296
Латинский предметный указатель	303

ПРЕДИСЛОВИЕ

Предлагаемая вниманию читателей монография содержит наиболее значимые, по мнению авторов, современные сведения об опиоидах, злоупотреблении опиоидами и опиоидной зависимости.

Основное внимание в книге уделено трем основным вопросам: механизму действия психоактивных веществ, патогенезу формирующихся в ходе злоупотребления этими веществами расстройств, патогенетически обоснованной терапии аддиктивных и метааддиктивных нарушений.

Использование этого принципа изложения материала позволяет логически связать теоретические и прикладные аспекты наркологии и определить практическую направленность предлагаемой вниманию читателей монографии.

Книга состоит из трех частей.

В первой части представлены современные данные о фармакологических, токсических и наркотических свойствах опиоидов. Наряду с общими сведениями о механизмах действия этих веществ и нейробиологических механизмах формирования наркотической зависимости дана частная характеристика отдельных веществ опиоидного ряда — и официальных наркотических анальгетиков, и так называемых уличных наркотиков.

Во второй части книги освещены основные клинические аспекты злоупотребления опиоидами и опиоидной зависимости. В ней содержатся клинические описания различных фаз опийной наркомании. Специальная глава посвящена проблеме психопатологии опиоидной зависимости. В этой главе подчеркивается роль невротического компонента психических нарушений у больных при развитии и углублении опиоидной зависимости, выделены ключевые психопатологические феномены, имеющие прогностическое значение, предложена оригинальная модель патогенеза психопатологических проявлений опийной наркомании, во многом объясняющая неблагоприятное течение болезни и ее низкую курбельность. В заключительной главе второй части книги пред-

ставлены краткие сведения об основных инфекционных болезнях, характерных для потребителей наркотиков, а также о висцеральных и неврологических последствиях злоупотребления опиоидами.

Третья часть монографии посвящена проблеме лечения опиийной наркомании. В этом разделе книги подробно рассмотрены различные подходы к лечению острых абстинентных расстройств и противорецидивной терапии. Описание каждой из лечебных моделей сопровождается оценкой ее преимуществ и недостатков в сравнении с другими терапевтическими подходами.

Впервые в отечественной научной литературе представлен подробный анализ программ поддерживающего лечения метадонотом и других подходов к заместительной терапии опиоидной зависимости.

Особое внимание в книге уделено проблеме фармакорезистентности основных психопатологических проявлений опиоидной зависимости. Подробно рассмотрены вопросы переносимости лекарственных препаратов больными опиийной наркоманией.

Авторы с благодарностью примут все критические замечания и пожелания читателей.

E-mail: yura-sivolap@yandex.ru

* * *

Пользуясь представившейся возможностью, хотим поблагодарить наших дорогих учителей — профессора Лилию Григорьевну Урсову и профессора Николая Михайловича Жарикова, вклад которых в обучение многих поколений студентов и врачей трудно переоценить.

Выражаем благодарность уважаемым коллегам врачам-реаниматологам, чьи диагностические оценки и суждения о подходах к терапии неотложных состояний у больных были необычайно ценными для нас: Андрею Ледиктовичу Мишнаевскому, Андрею Михайловичу Яковчуку, Владимиру Александровичу Мальцеву, Харису Халитовичу Мустафину, Борису Константиновичу Яцкову, Дмитрию Александровичу Парфенову, Марату Магомедовичу Расулову, Елене Владимировне Шаровой, Вере Борисовне Лавровой, Андрею Георгиевичу Яворовскому, Валерию Викторовичу Гришину, Дмитрию Алексеевичу Кубареву, Валерию Феликсовичу Стерлину, Дмитрию Германовичу Страхову, Борису Альбертовичу Аксельроду. Борису Альбертовичу выражаем также отдельную и особую признательность за любезное предоставление использованных в книге информационных ресурсов.

Выражаем признательность врачам-психиатрам, оказавшим нам честь совместной работой в отделении неотлож-

ной наркологической помощи Клиники психиатрии им. С.С. Корсакова и разделившим с нами труд клинического наблюдения и лечения больных: Любинко Веселиновичу Калужеровичу, Томашу Олеговичу Чиченкову, Елене Александровне Левиной, Максиму Вадимовичу Янушкевичу, Михаилу Васильевичу Вандышу.

Благодарим заведующего кабинетом функциональной диагностики Клиники психиатрии им. С.С. Корсакова талантливого психиатра и психофизиолога Александра Ивановича Ланеева за большую консультативную помощь и продуктивные идеи, в значительной степени способствовавшие повышению эффективности лечения больных.

За многолетнее научное и клиническое сотрудничество и постоянную консультативную помощь выражаем признательность профессору кафедры инфекционных болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова Елене Васильевне Волчковой, заведующему кафедрой неврологии педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета профессору Андрею Сергеевичу Петрухину, сотруднику кафедры кожных болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова кандидату медицинских наук Андрею Николаевичу Львову.

За помощь в поиске индивидуальных подходов к лечению трудных пациентов искренне благодарим клинических психологов Светлану Васильевну Савельеву, Надежду Ивановну Гостеву, Александра Рафаиловича Кудревицкого, Виктора Викторовича Мирошниченко.

Благодарим авторитетных российских наркологов и психиатров, плодотворные дискуссии с которыми не могли не оказать влияния на формирование нашего клинического и научного мировоззрения: профессора Ирину Николаевну Пятницкую, профессора Анатолия Александровича Портнова, профессора Майю Леоновну Рохлину, профессора Сергея Алексеевича Овсянникова, профессора Владимира Борисовича Альтшулера, профессора Алексея Юрьевича Егорова, доцента Нину Григорьевну Найденову, ведущего специалиста в области детской и подростковой наркологии Алексея Валентиновича Надеждина, талантливых и успешных врачей Михаила Леонидовича Зобина и Виктора Сергеевича Ярового.

Сердечную признательность выражаем профессору кафедры психиатрии и медицинской психологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова Нине Аркадьевне Тювиной, не раз оказывавшей нам не только научно-консультативную помощь, но и неоценимую дружескую поддержку на отдельных этапах подготовки этой работы.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность представленного издания определяется высокой распространенностью злоупотребления психоактивными веществами (ПАВ) в России и сопредельных странах. В круг этих веществ входят алкоголь, конвенциональные наркотические субстанции и другие наркотики, некоторые лекарственные средства, а также препараты бытовой химии (летучие токсиканты).

В настоящее время одной из наиболее распространенных форм аддиктивных расстройств в России и во многих других странах является опиоидная зависимость (опийная наркомания). Эпидемический рост числа больных опийной наркоманией и другими формами наркомании в нашей стране отмечался по меньшей мере до 2000 г. [Кошкина Е.А., 2001].

Проблема опиоидной зависимости имеет не только медицинскую, но и социальную значимость. По данным исследования, проведенного R. Wall и соавт. (2000), общие социальные потери, связанные с нелечеными случаями опиоидной зависимости в Торонто, в 1996 г. превысили 5 млн канадских долларов. Эти потери складывались из ущерба от преступлений, совершаемых больными наркоманией, расходов на содержание специальных подразделений правопорядка, а также затрат на лечение основных инфекционных осложнений наркотической зависимости — вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции.

Опиоиды, присутствующие в сфере незаконного оборота ПАВ, разделяются на так называемые уличные (изготовленные кустарным способом и предназначенные для распространения среди потребителей наркотиков) и официальные (изготовленные промышленным способом в соответствии с принятыми стандартами и разрешенные к клиническому применению в качестве анальгетиков). По происхождению опиоиды также могут быть разделены на природные (алкалоиды снотворного мака), полусинтетические (героин) и синтетические (метадон, триметилфентанил и др.). По механизму действия опиоиды делят на полные агонисты опиоидных ре-

цепторов, частичные (парциальные) агонисты, а также препараты смешанного (агонист-антагонистического) действия.

К полным опиоидным агонистам относятся морфин, героин, кодеин, метадон, трамадол и многие другие наркотики. Примером частичных агонистов является бупренорфин. В группу препаратов смешанного опиоидного действия входят буторфанол и налбуфин. Опиоиды всех перечисленных групп различаются по характеру психотропного воздействия, обнаруживают индивидуальные особенности физиологического действия и проявляют неодинаковые наркогенные свойства. При этом, несмотря на небольшие различия в фармакологических свойствах, все эти вещества обладают выраженной способностью вызывать зависимость, а их отмена после систематического употребления сопровождается развитием крайне тягостных абстинентных состояний.

Наиболее распространенным наркотиком «уличного» типа в центральных регионах России является героин (диацетилморфин). При этом в ряде регионов России и в некоторых сопредельных странах сохраняется злоупотребление препаратами опия, а выбор между ними и героином определяется не столько индивидуальными предпочтениями лиц с опиоидной зависимостью, сколько конъюнктурой рынка наркотиков.

Серьезной проблемой для российской наркологической практики (особенно в центральных регионах Российской Федерации) наряду с героиновой наркоманией является злоупотребление кустарно изготовленным обладающим метадоноподобной активностью синтетическим веществом, выдаваемым распространителями наркотиков за метадон. По некоторым данным, в сфере незаконного оборота ПАВ присутствуют также небольшие количества официального (изготовленного в заводских условиях) метадона, поступающего из-за рубежа контрабандным путем.

Злоупотребление опиоидами быстро приводит к формированию наркотической зависимости и появлению тягостных состояний отмены наркотика.

В процессе формирования опиоидной зависимости можно выделить ее психический и физический компоненты. При сформированной («зрелой») наркотической зависимости подобное подразделение становится затруднительным и принимает условный характер. Прекращение употребления опиоидов вновь приводит к своего рода диссоциации (расслоению) наркотической зависимости с выделением ее психического и физического компонентов. Так, в ходе купирования опиоидного абстинентного синдрома (ОАС) редуцируется, а затем и полностью устраняется физическая зависимость от наркотиков. При этом психический компонент опиоидной зависимости и его главное клиническое выражение — патологическое влечение к наркотикам (ПВН) как стержневой аддиктивный

феномен — имеет тенденцию к стойкой персистенции и в постабстинентный период, а в период ремиссии нередко принимает маскированный характер [Иванец Н.Н., Винникова М.А., 2000].

Отдельную клиническую проблему составляют случаи возникновения вторичной зависимости от официальных лекарственных препаратов с опиоидной активностью — наркотических анальгетиков. Возможность формирования зависимости от наркотических анальгетиков связана с их перераспределением в сферу незаконного оборота ПАВ. К числу этих препаратов относятся полные и частичные агонисты опиоидных рецепторов, а также препараты смешанного (агонист-антагонистического) действия. Примером полных опиоидных агонистов являются трамадол (трамал) и уже упоминавшийся выше метадон, примером частичных агонистов — бупренорфин (норфин), к числу опиоидов смешанного (агонист-антагонистического) опиоидного действия относятся буторфанол (стадол) и налбуфин (нубаин).

Формирование вторичной зависимости от официальных опиоидов обусловлено, как правило, неудачными попытками преодолеть с их помощью зависимость от «уличных» опиоидов. Во многих случаях вторичная зависимость по тяжести психофизических проявлений не уступает первичной опиоидной зависимости либо даже превосходит ее.

Злоупотребление опиоидами и зависимость от них сопровождаются развитием широкого спектра психических нарушений различных психопатологических регистров. Психические нарушения возникают на самых ранних этапах болезни и сопутствуют ее течению, претерпевая закономерное утяжеление и усложнение.

После прекращения употребления наркотиков, как правило, не происходит самопроизвольной редукции психических расстройств. Более того, многие психопатологические состояния приобретают наиболее выраженный характер именно при отмене наркотиков: в период острой депривации опиоидов и на ранних стадиях постабстинентного периода. Характер и динамика психических расстройств в эти периоды во многом определяют эффективность краткосрочных лечебных программ.

Психопатологические состояния, связанные со злоупотреблением опиоидами, склонны к длительной персистенции, отражая, с одной стороны, аддиктивные тенденции (феномен патологического влечения к ПАВ), а с другой — стойкие церебральные изменения, обусловленные хронической экзогенной интоксикацией.

Весьма далекую от разрешения проблему наркологии представляет квалификация и типология стойких изменений личности злоупотребляющих наркотиками.

Для многих больных опийной наркоманией в периоды ремиссии характерны тенденции к злоупотреблению алкоголем, лекарственными препаратами седативно-снотворной группы, а также неопиоидными наркотиками: психомоторными стимуляторами амфетаминового ряда, кокаином и каннабиноидами. Особую клиническую проблему представляет такой аддиктивный феномен, как викарное (вторичное) злоупотребление алкоголем в период ремиссии опийной наркомании.

Сложность клинико-психопатологической оценки основных проявлений опиоидной зависимости во многом определяется выраженным патоморфозом болезни, отмечаемым многими исследователями.

Серьезные трудности представляют вопросы лечения опийной наркомании. Главной мишенью терапии, безусловно, являются стойкие психопатологические состояния, формирующиеся в ходе хронической интоксикации. Указанные состояния отличаются известной резистентностью к воздействию психотропных лекарственных средств, причем подобная резистентность отмечается не только при использовании традиционных психотропных препаратов, но и при лечении препаратами новых поколений.

Проблема эффективного лечения психических нарушений при опийной наркомании дополнительно осложняется выраженным соматическим отягощением болезни. Стабильно сниженный уровень физического здоровья у больных определяется многими сопутствующими инфекционными заболеваниями, в первую очередь вирусными гепатитами, имеющими высокую распространенность в популяции злоупотребляющих наркотиками. Хроническое поражение печени во многих случаях существенно ограничивает возможности активного применения лекарственных средств.

ААС
АД
АКТ
АЛТ
АСП
АСТ
ВГВ
ВГС
ВИЧ
ВОЗ
ГАМ
ГГТ
ГЛЭ
ГРФ
ГЭБ
ДЛА
ЖКТ
ЗОГ
ИВЛ
КРФ
КТ
КФК
ЛПС
6-МА
МДМ
МРТ
МСГ
НОР
НПВС
НТЭ
ОАС
ОПН
ОЦК
ПАВ
ПИН
ПВН
ПОМК
РДСВ

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ААС	— алкогольный абстинентный синдром
АД	— артериальное давление
АКТГ	— адренокортикотропный гормон
АЛТ	— аланинтрансаминаза
АСПН	— абстинентный синдром плода и новорожденного
АСТ	— аспартаттрансаминаза
ВГВ	— вирусный гепатит В
ВГС	— вирусный гепатит С
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ГАМК	— гамма-аминомасляная кислота
ГГТ	— гамма-глутамилтранспептидаза
ГЛЭ	— губчатая лейкоэнцефалопатия
ГРФ	— гонадотропин-рилизинг-фактор
ГЭБ	— гематоэнцефалический барьер
ДЛА	— давление в легочной артерии
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ЗОГ	— замещение официальным героином
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких
КРФ	— кортикотропин-рилизинг-фактор
КТ	— компьютерная томография
КФК	— креатинфосфокиназа
ЛПС	— липополисахариды
6-МАМ	— 6-моноацетилморфин
МДМА	— метилendioксиметамфетамин
МРТ	— магнитно-резонансная томография
МСГ	— меланоцитостимулирующий гормон
НОР	— ноцицептин-орфаниновый рецептор
НПВС	— нестероидные противовоспалительные средства
НТЭ	— небактериальный тромботический эндокардит
ОАС	— опиоидный абстинентный синдром
ОПН	— острая почечная недостаточность
ОЦК	— объем циркулирующей крови
ПАВ	— психоактивные вещества
ПИН	— потребители инъекционных наркотиков
ПВН	— патологическое влечение к наркотикам
ПОМК	— проопиомеланокортин
РДСВ	— респираторный дистресс-синдром взрослых

СИОЗС	— селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
СПС	— синдром позиционного сдавления
СТГ	— соматотропный гормон
УРД	— ультрабыстрая детоксикация
β-ФНА	— β-фуналтрексамин
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ХПН	— хроническая почечная недостаточность
ЦВД	— центральное венозное давление
ЦНС	— центральная нервная система
ЧДД	— частота дыхательных движений
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЭЭГ	— электроэнцефалография
АРА	— American Psychiatric Association
ВМТ	— buprenorphine maintenance treatment
DEA	— U.S. Drug Enforcement Administration
FDA	— U.S. Food and Drug Administration
HAART	— highly active antiretroviral therapy
HHV-8	— human herpes virus, type eight
HIV-1	— human immunodeficiency virus, type one
IDUs	— injection drug users
LAAM	— L-альфа-ацетилметадол
ММТ	— methadone maintenance therapy
ORLR	— opioid receptor-like receptor
RDS	— reward deficiency syndrome
SAMHSA	— U.S. Substance Abuse and Mental Health Services Administration
WHO	— World Health Organization

ЧАСТЬ I

ОПИОИДЫ: ФАРМАКОЛОГИЯ, ТОКСИКОЛОГИЯ, НАРКОГЕННЫЕ СВОЙСТВА

Опиоиды наряду с алкоголем и лекарственными препаратами снотворно-седативного действия относятся к категории супрессоров центральной нервной системы (ЦНС), оказывающих угнетающее влияние на ряд мозговых функций. Медико-социальная значимость опиоидов определяется их болеутоляющим действием, которое обуславливает широкое использование этих веществ в клинической практике. Кроме того, многие опиоиды входят в круг ПАВ с наиболее выраженными наркогенными свойствами.

Проводимый в течение многих десятилетий настойчивый поиск возможности синтеза принципиально новых веществ, альтернативных опиоидам по силе обезболивающего действия, но не обладающих наркогенными свойствами, к сожалению, пока не увенчался успехом. Более того, с точки зрения современных представлений о регуляции боли, правомерность постановки вопроса о принципиальной возможности существования лекарственных средств, способных оказывать сильное болеутоляющее действие, но не участвующих в опиоидергических нейрофизиологических процессах, представляется сомнительной.

Г л а в а 1

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОПИОИДОВ. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОПИОИДНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

Опиоиды известны человечеству с древних времен. История их медицинского применения насчитывает более 6000 лет. В качестве снотворных и болеутоляющих средств они использовались в эпоху древнеегипетской и шумерской цивилизаций. Упоминания о применении препаратов снотворного мака с лечебной целью встречаются у Теофраста и Гиппократов. В средневековую Европу опиум был завезен с Востока крестоносцами и получил широкое распространение в XVI в. Создание препарата «лауданум», содержавшего настойку опия с добавлением некоторых пряностей (например,

гвоздики, шафрана и корицы) и широко применявшегося в европейских странах до начала XX в., приписывается Парацельсу.

В психиатрической клинике в качестве седативного средства настойка опия использовалась (в том числе и в СССР) вплоть до начала эры нейролептиков. В современной фармакологии препараты мака почти полностью вытеснены полусинтетическими и синтетическими аналогами.

Уникальный спектр фармакологического действия опиоидов обуславливает их широкое применение в медицине в качестве наркотических анальгетиков. Главным образом эти препараты используют в качестве обезболивающих средств в послеоперационном периоде в хирургической клинике, а также для уменьшения хронических болей, обусловленных злокачественными опухолями.

Опиоиды находят применение в урологии для купирования почечной колики. Их также используют в реанимационной практике в качестве противошоковых препаратов и средств, купирующих кардиогенный отек легких. Кроме того, препараты этого класса применяют в качестве противокашлевых средств (*кодеин*) и средств, подавляющих перистальтику кишечника (*лоперамид*). Наконец, во многих странах официальные опиоиды используют для заместительной терапии героиновой зависимости (*метадон*, *ЛААМ*, *бупренорфин*).

1.1. Опиоидные рецепторы и их лиганды

Специфические места связывания опиоидов, обладающих свойством стереоспецифичности, расположенные в различных зонах нервной системы млекопитающих, были обнаружены в 1973 г. и получили название **опиоидных рецепторов** [Pert C.B., Snyder S.H., 1973; Simon E.J. et al., 1973; Terenius L., 1973; Hughes J. et al., 1975]. Вскоре после этого открытия были идентифицированы эндогенные нейропептиды, имеющие сродство к опиоидным рецепторам, — **эндорфины**.

Высокая концентрация опиоидных рецепторов отмечается в мозговых зонах, осуществляющих регуляцию боли, формирование эмоций, уровень сознания, терморегуляцию, сосудистый тонус, пищевое и сексуальное поведение, иммунные реакции и многие другие функции. С активностью опиоидергических образований церебральной «системы вознаграждения» связаны различные аддиктивные расстройства, причем они включают не только опиоидную зависимость, но и зависимость от неопиоидных ПАВ (например, алкоголя), а также нехимические аддиктивные феномены.

Опиоидные рецепторы выполняют две основные функции, связанные с различными участками рецепторного комплекса: химическую регуляцию и биологическое действие [Brust J.C.M., 2004].

Выделяют несколько типов опиоидных рецепторов, активация которых обуславливает возникновение различных компонентов фармакологического действия опиоидов: μ -, κ - и δ -рецепторы. Каждый тип рецепторов имеет субтипы, различающиеся по функции (μ_1 -, μ_2 -, κ_1 -, κ_2 -, κ_3 -, δ_1 - и δ_2 -рецепторы).

Классификация опиоидных рецепторов

Типы рецепторов	Фармакологические эффекты, вызванные действием агонистов
μ -Рецепторы	Спинальная и супраспинальная анальгезия; седация; супрессия внешнего дыхания; угнетение гемодинамики; подавление перистальтики кишечника
κ -Рецепторы	Спинальная анальгезия; седация; подавление перистальтики кишечника
δ -Рецепторы	Спинальная и супраспинальная анальгезия; психотомиметическое действие; дисфория

Радиоавтографические исследования показывают, что отдельные типы опиоидных рецепторов имеют различную локализацию и концентрацию в структурах головного и спинного мозга.

Разнообразие типов и субтипов опиоидных рецепторов определяет различия в клинической картине острой интоксикации, темпах формирования зависимости и особенностях синдромов отмены при злоупотреблении опиоидами с различными профилями активности (например, при злоупотреблении метадон, бупренорфином или пентазоцином).

Лигандами опиоидных рецепторов, или опиоидами, называются вещества, способные связываться с ними и оказывать фармакологическое действие. Лиганды опиоидных рецепторов разделяются на *эндогенные* (вырабатываемые в организме) и *экзогенные* (поступающие извне).

Различают 3 типа эндогенных опиоидов: энкефалины (метионин-энкефалин, или мет-энкефалин, и лейцин-энкефалин, или лей-энкефалин), эндорфины (β -эндорфин, α -нео-эндорфин и β -неоэндорфин) и динарфины (динарфин А и

динорфин В). Отдельные семейства эндогенных опиоидов происходят от собственных полипептидных предшественников, неидентичным образом распределены в структурах ЦНС и в других системах организма и имеют различное физиологическое предназначение.

Пептидным предшественником энкефалинов является проэнкефалин (называемый также проэнкефалин А). Энкефалины обнаруживаются в органах пищеварительной системы, симпатических ганглиях и мозговом веществе надпочечников, а также в нервной ткани отделов ЦНС, участвующих в восприятии и регуляции боли и, кроме того, формирующих так называемую церебральную систему вознаграждения в гиппокампе, в области миндалины, в околотовопроводном сером веществе, в ростровентрикулярной части продолговатого мозга и в пластинках Рекседа.

β -Эндорфин происходит от проопиомеланокортина (ПОМК). Помимо этого пептида, ПОМК служит предшественником для эндогенного синтеза меланоцитостимулирующего гормона (МСГ), адренокортикотропного гормона (АКТГ) и β -липотропина. β -Эндорфин секретируется гипофизом одновременно с АКТГ и проявляет максимальную среди эндогенных пептидов опиоидную активность, обнаруживая более высокую степень связывания с μ -рецепторами и менее выраженную — с δ -рецепторами. β -Эндорфин и неоэндорфины обнаруживаются в промежуточной и дистальной частях гипофиза, в дугообразном ядре гипоталамуса, в области ядра одиночного тракта, в гиппокампе, в околотовопроводном сером веществе и в области голубоватого места (*locus coeruleus*).

Предшественником семейства динорфинов служит продинорфин (называемый также проэнкефалин В). Продинорфин выступает в роли предшественника не только динорфинов, но также лей-энкефалина, α -неоэндорфина и β -неоэндорфина. Динорфины обнаруживаются в тех же отделах ЦНС, что и другие эндогенные опиоиды, обладают выраженным сродством к опиоидным рецепторам κ -типа и проявляют слабое взаимодействие с μ -рецепторами. Физиологическое значение динорфинов в настоящее время остается неясным.

Систематическое употребление экзогенных опиоидов (при опийной наркомании или ятрогенном развитии опиоидной зависимости) вследствие действия механизма отрицательной обратной связи (*biofeedback*) приводит к подавлению синтеза эндогенных опиоидных пептидов. С недостаточным синтезом эндорфинов, наряду с другими причинами, принято связывать возникновение отдельных патологических феноменов (в первую очередь аффективных расстройств), развивающихся в структуре абстинентных и постабстинентных состояний у больных опийной наркоманией.

Опиоидные рецепторы обладают функцией стереоспецифичности. Болеутоляющее действие оказывают главным образом 1-изомеры опиоидов [Beckett A.H., Casey A.F., 1954; цит. по Ф.М. Ферранте, 1998].

μ-Рецепторы. Наиболее значимым для физиологии типом опиоидных рецепторов являются μ-рецепторы. Они играют основную роль в восприятии боли (ноцицепции) и других процессах физиологической регуляции. Именно с воздействием на μ-рецепторы связаны развитие анальгезии, угнетение внешнего дыхания, подавление кишечной перистальтики и субъективно притягательные психотропные эффекты опиоидов, лежащие в основе их положительного и отрицательного подкрепляющего действия и, следовательно, наркотических свойств.

Наиболее высокая концентрация μ-рецепторов отмечается в миндалине, *nucleus accumbens*, *nucleus reticularis*. В меньших количествах они обнаруживаются в медиальных участках префронтальной коры, гиппокампе, вентральной области *tegmentum* и гипоталамусе.

Типичным экзогенным агонистом μ-рецепторов является морфин, типичным эндогенным агонистом — β-эндорфин. Типичные μ-антагонисты, применяемые в клинической практике, — налоксон и налтрексон. Необратимыми μ-антагонистами являются β-фуналтрексамин (β-ФНА) и налоксоназин; β-ФНА блокирует все μ-рецепторы, тогда как налоксоназин оказывает избирательное ингибирующее влияние на рецепторы μ₁-субтипа.

Отдельные субтипы μ-рецепторов имеют различное физиологическое предназначение. В опытах на животных показано, что спинальная анальгезия развивается при связывании морфина с μ₂-рецепторами, а супраспинальная — при взаимодействии с μ₁-рецепторами [Reisine T., Pasternak G., 1996]. Однако систематическое употребление опиоидов приводит к тому, что они преимущественно связываются с μ₁-рецепторами. Угнетение внешнего дыхания и подавление кишечной перистальтики происходят вследствие взаимодействия опиоидов с μ₂-рецепторами.

Большинство клинически значимых официальных и запрещенных опиоидов проявляет относительную селективность в сродстве к μ-рецепторам, уподобляясь в этом отношении морфину. Необходимо, однако, отметить, что относительная селективность в связывании с μ-рецепторами отмечается при назначении опиоидов в стандартных дозах, тогда как значительное превышение доз сопровождается изменением фармакологических профилей препаратов и возможностью их взаимодействия с рецепторами других типов, в том числе с δ-рецепторами [Reisine T., Pasternak G., 1996]. Наличие этого механизма необходимо учитывать при коррекции патологических состояний у больных опиоидной наркоманией, в частности в тех случаях, когда они пытаются преодолеть толерантность к опиоидам и достичь субъективно желаемого психофизического состояния путем значительного превышения привычной дозы наркотика.

κ -Рецепторы. Как и μ -рецепторы, κ -рецепторы принимают участие в восприятии и регуляции боли. Под влиянием их агонистов развиваются и другие морфиноподобные фармакологические эффекты, в том числе угнетение внешнего дыхания и подавление перистальтики кишечника.

Максимальная концентрация κ -рецепторов отмечена в nucleus accumbens и в миндалине; они обнаруживаются также в околосинаптическом сером веществе и латеральных ядрах гипоталамуса.

Отдельные субтипы κ -рецепторов идентифицированы в ходе многочисленных экспериментальных исследований. С функцией κ_1 -рецепторов связывается спинальная анальгезия. Одним из эндогенных агонистов κ_1 -рецепторов является *динорфин А*. Антагонистическую активность в отношении этого субтипа рецепторов проявляет экспериментальный опиоид *норбинаторфимин*.

Физиологическое значение κ_2 -рецепторов в настоящее время остается неуточненным; κ -агонисты проявляют слабую болеутоляющую активность, но при этом вызывают реверсию анальгетических эффектов μ -опиоидов [Brust J.C.M., 2004]. Механизмы супраспинальной анальгезии осуществляются с участием κ_3 -рецепторов, ранее называвшихся налорфиновыми (N -рецепторами) [Martin W.R., Sloan J.W., 1977; Paul D. et al., цит. по T. Reisine, G. Pasternak, 1996]. На сегодняшний день κ_3 -селективные антагонисты не идентифицированы; реверсия состояний, связанных активацией этого субтипа рецепторов, достигается с помощью налоксона и других опиоидных антагонистов.

Преимущественная локализация тех или иных типов опиоидных рецепторов была установлена в ходе многочисленных опытов, основанных на оценке предпочтительного самовведения лабораторными животными отдельных опиоидов как в системный кровоток, так и в различные зоны мозга. Примечательно, что мыши, охотно вводившие себе лиганды μ - и δ -рецепторов, отказывались как от системного, так и локального самовведения агонистов κ -рецепторов [Shippenberg T.S., Elmer G.I., 1998]. Этот феномен можно рассматривать как свидетельство того, что агонисты κ -рецепторов оказывают аверсивное, а не подкрепляющее действие. Отмеченное свойство κ -агонистов имеет безусловное значение для практики лечения опиоидной зависимости.

Отказ животных от самовведения опиоидов смешанного (агонист-антагонистического) типа также, по-видимому, объясняется аверсивными свойствами этих веществ, связанных с κ -агонистической активностью [Shippenberg T.S., Elmer G.I., 1998].

δ -Рецепторы. Подобно рассмотренным ранее типам опиоидных рецепторов, δ -рецепторы участвуют в процессах ноци-

цепции и регуляции боли. С функцией δ -рецепторов связана как спинальная, так и супраспинальная анальгезия при очевидном преобладании спинального компонента. Кроме того, δ -рецепторами опосредуется регуляция соматотропного гормона и межнейронная передача дофамина.

Максимальная плотность δ -рецепторных полей отмечена в *nucleus accumbens*, *nucleus reticularis* и миндалине; в меньших количествах эти рецепторы обнаруживаются в гипоталамусе, вентральной части *pallidum* и медиальных отделах префронтальной коры.

Выраженную δ -агонистическую активность проявляют энкефалины и β -эндорфин, умеренную — *динорфин В* и α -*неоэндорфин*. Сильным экзогенным δ -агонистом является *эторфин*, сравнительно слабым — *суфентанил*. Мощной δ -антагонистической активностью характеризуется экспериментальный опиоидный антагонист *налтриндол*.

Разделение рецепторов на δ_1 - и δ_2 -субтипы получено в ходе исследований на животных; селективными агонистами и антагонистами тех и других являются некоторые экспериментальные опиоиды.

Имеются сообщения об идентификации σ - и ϵ -типов опиоидных рецепторов, однако их биологическая роль и таксономическая принадлежность нуждаются в уточнении. Фармакологические эффекты σ -агонистов не блокируются наллоксоном [Snyder S.H., 1984; цит. по J.C.M. Brust, 2004]. Существуют основания для предположения о том, что психотомиметические эффекты некоторых синтетических опиоидов (в частности, *меперидина*) обусловлены их σ -агонистическим действием. Примечательно, что агонистическую активность в отношении σ -рецепторов проявляют не только опиоиды, но и некоторые галлюциногены, например *фенциклидин*.

Обсуждается таксономическая принадлежность рецепторов с опиоидоподобной активностью (*opioid receptor-like receptor* — ORLR), эндогенным лигандом которых является нейропептид *ноцицептин-орфанин FQ*. Исследователями ставится вопрос о правомерности причисления этих рецепторов к опиоидным наряду с известными субтипами μ -, κ - и δ -рецепторов. Хотя фармакологическое действие *ноцицептин-орфанина FQ* и других (пептидных и непептидных) лигандов ORLR отличается от такового классических опиоидов, их роль в регуляции боли и формировании опиоидной зависимости не нуждается в доказательствах [Zaveri N., 2003].

1.2. Классификация опиоидов

Опиоиды подразделяются по происхождению (природные, полусинтетические, синтетические) и по типу фармакологи-

ческого действия (полные и частичные агонисты опиоидных рецепторов, антагонисты и препараты смешанного — агонист-антагонистического — действия).

Существуют определенные трудности в разграничении понятий *опиатов* и *опиоидов*.

Под *опиатами* обычно понимают наркотические вещества, полученные непосредственно из растительного сырья — снотворного мака — и имеющие таким образом целиком природное происхождение. Категория *опиатов* включает как отдельные алкалоиды снотворного мака, так и первично обработанные растительные продукты, содержащие смесь алкалоидов (например, ацетилированный опий).

Термином «опиоиды» традиционно обозначают вещества сходного с *опиатами* фармакологического действия, но полученные искусственным (полусинтетическим или синтетическим) путем. Для отечественной клинической наркологии более привычным является термин «опиаты», в зарубежной (особенно англоязычной) литературе преимущественно используется термин «опиоиды». В соответствии с современной систематикой ПАВ, все лиганды опиоидных рецепторов вне зависимости от их происхождения носят название «опиоиды».

Примечательно, что если в начале 90-х годов XX в. в России больные опийной наркоманией преимущественно употребляли ацетилированные препараты снотворного мака (опиаты), то в настоящее время основным употребляемым наркотиком этого ряда является героин (полусинтетический опиоид).

Несмотря на определенные различия в наркогенности, картинах наркотического опьянения и динамике абстинентных и постабстинентных состояний, связанных со злоупотреблением природными, полусинтетическими или синтетическими веществами, в основе зависимости от них лежат единые механизмы. Эти механизмы при систематическом употреблении наркотиков и выявлении признаков зависимости от них позволяют констатировать наличие единого заболевания — опийной наркомании, проявляющейся в зависимости от разновидности употребляемых опиоидов различными клиническими вариантами (героиновая наркомания, наркомания с зависимостью от трамадола или кодеина и т.д.).

Для устранения существующей терминологической путаницы в данном тексте мы используем понятие «опиоиды» как термин более общего порядка и обозначаем им все наркотические вещества, обладающие сродством к опиоидным рецепторам. Существующие терминологические трудности усугубляются тем, что к категории опиоидов относят не только агонисты опиоидных рецепторов (т.е. вещества, обладающие морфиноподобными свойствами), но и препараты смешанного агонист-антагонистического действия, а также антагонисты опиоидных рецепторов, проявляющие противоположные морфину фармакологические эффекты.

Прир
ные а

Опий

Полус

Герои
бупре

Синте

Мепер
суфен
фанол

При
щие в
nifegun

С

него

своб

венн

мак

лоид

семе

чил

сок).

гатьс

ватьс

кото

шени

техно

отош

чаще

после

Млеч

идов, ко

2 групп

зохинол

Прои

ным рец

содержи

деин (0,5

Тебай

кроме то

Классификация опиоидов по происхождению

Природные опиоиды (препараты снотворного мака и его отдельные алкалоиды)

Опий, омнопон, морфин, кодеин, тебаин

Полусинтетические опиоиды

Героин, гидрокодон, гидроморфон, оксикодон, оксиморфон, бупренорфин

Синтетические опиоиды

Меперидин, метадон, LAAM, пропоксифен, фентанил, суфентанил, алфентанил, ремифентанил, пентазоцин, леворфанол, бупренорфин, буторфанол, налбуфин

Природные опиоиды. К их числу относятся вещества, входящие в состав снотворного, или опийного, мака (*Papaver somniferum*).

Снотворный мак — однолетнее растение родом из Среднего Востока и Юго-Восточной Азии — культивируется или свободно произрастает во многих странах мира, преимущественно на Востоке. В зависимости от региона произрастания мак может иметь как высокое, так и низкое содержание алкалоидов. Млечный сок, выделяющийся из надрезов незрелой семенной головки растения и застывающий на воздухе, получил название «опий» (от греческого *οπός* — растительный сок). Опий может употребляться в природном виде, подвергаться несложной химической модификации либо использоваться для экстракции отдельных алкалоидов (некоторые из которых могут также химически видоизменяться для повышения наркотичности). Следует отметить, что классические технологии добывания опия во многих азиатских регионах отошли в прошлое, и в настоящее время маковые головки чаще всего подвергают простой механической обработке с последующей экстракцией алкалоидов.

Млечный сок снотворного мака содержит более 20 алкалоидов, которые в химическом отношении подразделяются на 2 группы: производные фенантрена и производные бензилизохинолона.

Производные фенантрена обладают сродством к опиоидным рецепторам и проявляют наркотические свойства. Опий содержит три вещества этой группы — морфин (9—20 %), кодеин (0,5—2 %) и тебаин (0,2—1,2 %).

Тебаин обладает собственной опиоидной активностью и, кроме того, может использоваться в качестве предшественни-

ка в синтезе *оксикодона*, *налоксона*, а также опиоида с чрезвычайно высокой наркотической активностью — *эторфина* (в соответствии с некоторыми оценками по силе фармакологического действия *эторфин* более чем в 1000 раз превосходит *морфин*).

Производные бензилизохинолона не обладают наркотическими свойствами и, следовательно, не относятся к опиоидам. Примерами алкалоидов этой группы являются *папаверин* (среднее содержание в опии-сырце 1 %), применяемый в медицине в качестве спазмолитического средства, и *носкипин* (6 %), не проявляющий центральных фармакологических эффектов, кроме умеренного противокашлевого действия.

Полусинтетические опиоиды. *Героин* (диацетилморфин) получают из морфина путем несложной химической реакции, которая приводит к значительному возрастанию наркогенного потенциала полученного вещества по сравнению с исходным.

К полусинтетическим опиоидам относятся также *гидрокодон*, *гидроморфон*, *оксикодон* и *оксиморфон*.

Синтетические опиоиды. Синтетические опиоиды в основном получают путем удаления отдельных кольцевых структур из пентациклической фенантреновой молекулы морфина. Некоторые вещества этой группы (например, *метадон* или *ЛААМ*) синтезируют другим путем.

Большинство синтетических опиоидов является официальными лекарственными препаратами (исключение составляют некоторые производные *фентанила*) и находят применение в анестезиологии.

Сравнительно нечасто синтетические опиоиды перераспределяются в сферу незаконного оборота наркотиков (к числу немногих исключений относится *метадон* — как официальный препарат, так и распространяемые российскими продавцами наркотиков кустарно изготовленные субстанции неуточненной химической принадлежности с метадоноподобной активностью).

В соответствии с типом воздействия на специфические рецепторы опиоиды подразделяются на агонисты, антагонисты, частичные агонисты и препараты смешанного (агонист-антагонистического) действия.

Классификация опиоидов по типу взаимодействия с опиоидными рецепторами

Агонисты опиоидных рецепторов

Морфин, кодеин, меперидин, тримеперидин, метадон, ЛААМ (L-альфа-ацетилметадол), пропоксифен, фентанил, лоперамид, гидрокодон, оксикодон, гидроморфон, оксиморфон

Парциальные агонисты опиоидных рецепторов

Бупренорфин

Препараты смешанного (агонист-антагонистического) действия

Пентазоцин, буторфанол, налбуфин, налорфин, циклазоцин¹, дезоцин, мептазинол, пропирам, профадел

Антагонисты опиоидных рецепторов

Налоксон, налтрексон, налмефен

Агонисты опиоидных рецепторов. Так называют вещества, фармакологические эффекты которых развиваются вследствие активации рецепторов. Типичным представителем опиоидных агонистов является *морфин*.

Антагонисты опиоидных рецепторов. Препараты этой группы связываются с опиоидными рецепторами по типу конкурентного ингибирования и препятствуют связыванию и фармакологическому действию агонистов. При этом они имеют структурное сходство с опиоидами-агонистами. Антагонисты могут быть полными (*налтрексон*) или способны проявлять умеренную внутреннюю агонистическую активность, не имеющую практического значения (*наллоксон*).

Частичные (парциальные) агонисты. Эти вещества обладают ограниченным (так называемым субмаксимальным) фармакологическим действием на опиоидные рецепторы: связываясь с рецепторами, они оказывают на него агонистическое влияние, но не такое выраженное, как полные агонисты. Агонистическое действие препаратов этой группы проявляется при их изолированном введении или одновременном назначении с малыми дозами полных агонистов. На фоне действия больших доз полных агонистов парциальные агонисты проявляют антагонистические свойства. Способность частичных агонистов к антагонистическому действию при взаимодействии с полными агонистами позволяет использовать эти препараты в качестве антидотов при передозировке наркотиков в условиях отсутствия опиоидных антагонистов. Антагонистической активностью парциальных агонистов объясняется их способность усиливать проявления абстинентного синдрома при назначении в ранней фазе острой отмены героина

¹Циклазоцин и четыре перечисленных ниже препарата применяются исключительно в исследовательских целях и не используются в клинической практике.

или других опиоидов. Типичным парциальным μ -агонистом является *бупренорфин*.

Препараты смешанного (агонист-антагонистического) действия. Эти лекарственные средства проявляют агонистическую активность в отношении одних типов опиоидных рецепторов и антагонистическую — в отношении других. Так, *налбуфин* является частичным агонистом κ -рецепторов и антагонистом μ -рецепторов. Благодаря смешанному спектру опиоидной активности *налбуфин* оказывает обезболивающее действие за счет активации κ -рецепторов (агонистический эффект), но при этом устраняет супрессию внешнего дыхания, вызванную влиянием μ -агонистов (антагонистический эффект).

Экспериментальные исследования последних десятилетий позволили установить наличие селективных агонистов и антагонистов отдельных субтипов опиоидных рецепторов. Например, *налоксон* и *налоксоназин* являются избирательными антагонистами μ_1 -рецепторов, не оказывающими влияния (в отличие от *налксона*) на μ_2 -рецепторы.

Помимо классификации на основе рассмотренных выше признаков, опиоиды подразделяются на официальные и запрещенные.

Официальные опиоиды изготавливают промышленным способом. Они соответствуют принятым стандартам качества и разрешены к применению в качестве наркотических анальгетиков, противокашлевых препаратов или средств заместительной терапии в лечении наркотической зависимости.

Запрещенные опиоиды имеют естественное происхождение либо их получают полусинтетическим путем или синтезируют с помощью различных (от кустарных до сложных лабораторных) технологий. Они предназначены для индивидуального потребления или для распределения в сфере незаконного оборота ПАВ.

Большинство официальных опиоидов обладает относительно низкой нейротоксичностью и висцеротоксичностью. Запрещенные опиоиды, как правило, значительно более токсичны, что объясняется особенностями технологий их приготовления и наличием примесей, призванных увеличить их товарную массу.

1.3. Физиологическое действие морфина и его аналогов

Фармакологические эффекты морфина и других типичных опиоидов-агонистов определяются их возбуждающим влиянием на опиоидные рецепторы. Основное значение для клинической практики имеет μ -агонистическое действие морфина.

Анат
опосред
ниже.

Фарм

Обезбо

Влияни
сферу
Седация

Влияни
функци
Миоз
Снижен

Респира

Противо

Подавле
кишечни

Централ
Психотр
сти наиб
ное (нар
вающее
психофиз
лиц, исп
сонливос
ное дейст
У здор
к аддикт
ния ПАВ
даться не
Чрезвь
ется уни

Анатомическая локализация опиоидергических нейронов, опосредующих отдельные эффекты опиоидов, представлена ниже.

Структуры нервной системы, опосредующие отдельные эффекты опиоидов

Фармакологические эффекты	Анатомические образования
Обезболивание	Спинной мозг, околосводное вещество среднего мозга, миндалина
Влияние на аффективную сферу	Лимбическая система, locus coeruleus
Седация, сонливость	Ретикулярная формация, кора полушарий большого мозга
Влияние на когнитивные функции (память и обучение)	Гиппокамп
Миоз	Ядро глазодвигательного нерва
Снижение температуры тела	Преоптические ядра гипоталамуса
Респираторная супрессия	Дыхательные центры мозгового ствола, моста и продолговатого мозга
Противокашлевое действие	Кашлевой центр продолговатого мозга
Подавление перистальтики кишечника	Нейроны периферических ганглиев

Центральная нервная система

Психотропные эффекты. Для развития опиоидной зависимости наибольшее значение имеет специфическое психотропное (наркотическое) действие морфина и его аналогов, вызывающее ощущение тепла, хорошее самочувствие и общий психофизический комфорт (особенно притягательные для лиц, испытывающих боль или психический дискомфорт), сонливость и эйфорию. Наркотическое опьянение, вызванное действием опиоидов, подробно описано в главе 3.

У здоровых лиц, не страдающих болями, не расположенных к аддиктивным заболеваниям и не имеющих опыт потребления ПАВ, первичное употребление морфина может сопровождаться неприятными психофизическими ощущениями.

Чрезвычайно интересным и далеким от понимания является универсальность психотропного действия морфина и

его аналогов, иногда достигающая степени парадоксальности. Так, опиоиды у одного и того же больного оказывают гипнosedативное действие в вечернее и ночное время и возбуждающее, взбадривающее в утренние и дневные часы. Иными словами, в разное время суток наркотик проявляет наиболее востребованные, субъективно желаемые эффекты, что, безусловно, способствует углублению психофизической зависимости от него в первую очередь благодаря многообразно проявляющемуся негативному подкрепляющему эффекту.

Механизмы специфического влияния опиоидов на психическое состояние не вполне изучены. Обсуждается участие дофамина и других нейротрансмиттеров в психотропных эффектах опиоидов (более подробно этот вопрос рассматривается в разделе 1.5).

Анальгезия. Обезболивающее (антиноцицептивное) действие морфина реализуется благодаря прямому угнетающему влиянию на спинальные нейроны, подавлению межнейронной передачи в задних рогах спинного мозга, а также изменению функционального состояния клеток супраспинальных ядер, оказывающих нисходящее влияние на нейроны нижележащих отделов ЦНС. Морфин и его аналоги уменьшают высвобождение афферентными нейронами медиаторов боли, в том числе субстанции Р.

Возможно, у опиоидов, кроме центральных эффектов, имеется также периферический компонент антиноцицептивного действия. Кроме того, определенное значение придается изменению субъективно-эмоционального восприятия боли и реакции на ее возникновение: опиоиды устраняют деструктивное влияние болевого синдрома на психическое состояние пациентов [Ферранте Ф.М., 1998].

Снотворно-седативное действие опиоидов, применяемых в анальгетических дозах, характеризуется определенной обратимостью при сохранности болеутоляющего эффекта. Уровень сознания лиц, находящихся под действием опиоидов, может повышаться при внешних стимулах (например, при громких звуках или тактильных раздражениях), если речь не идет о передозировке наркотиков.

Таким образом, характерной особенностью фармакологического действия морфина и его аналогов является обезболивание, не сопровождающееся развитием бессознательного состояния (в этом заключается принципиальное различие между опиоидами и средствами для наркоза).

Как указывалось ранее, обезболивающим действием обладают в основном I-изомеры опиоидов (к числу немногих исключений относится метадон). В связи с этим правовращающие изомеры опиоидов-агонистов проявляют более высокую фармакологическую активность и могут применяться в мень-

ших доз
собой ра
Особ
анальгет
дов (фе
нила и р
ностью
препара
сравнен

В хо
операци
нически

• нес
шат

• нал

• нал

ной

Кром

диопрот

Тошн

ется обл

обуслов

дофамин

мере на

шение

(ЖКТ) и

ную пер

Актив

ронов т

ся, в св

средств,

нию.

Нейро

зывая в

надотро

фактора

концент

щего (Ф

дукция

нина, на

На ос

генные

держани

эндорфи

1 Реми

необходи

лыми пор

ших дозах, чем лекарственные препараты, представляющие собой рацемические смеси.

Особенности фармакологического профиля наркотических анальгетиков, в первую очередь короткодействующих опиоидов (*фентанила* и его производных — *алфентанила*, *суфентанила* и *ремифентанила*¹⁾), в сочетании с их невысокой токсичностью обуславливают предпочтительность использования препаратов этого класса в анестезиологической практике по сравнению с другими средствами для наркоза.

В ходе анестезиологического обеспечения хирургических операций предпочтение опиоидам отдается в следующих клинических ситуациях:

- необходимость проведения коротких оперативных вмешательств;
- наличие у больного болей, тревоги или ажитации;
- наличие тяжелых висцеральных поражений с полиорганной недостаточностью.

Кроме того, опиоидам приписывается определенное кардиопротективное и нейропротективное действие.

Тошнота и рвота. Возникновение тошноты и рвоты является облигатным фармакологическим эффектом опиоидов и обусловлено стимулирующим влиянием на хеморецепторы дофаминергических нейронов триггер-зоны. В определенной мере на появление тошноты и рвоты может влиять нарушение пассажа содержимого желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) вследствие угнетающего влияния опиоидов на кишечную перистальтику.

Активность нейронов рвотного центра в отличие от нейронов триггер-зоны под воздействием опиоидов подавляется, в связи с чем повторное введение этих препаратов или средств, вызывающих рвоту, не приводит к ее возникновению.

Нейроэндокринные эффекты. Морфин и его аналоги, оказывая воздействие на гипоталамус, подавляют секрецию гонадотропин-рилизинг-фактора и кортикотропин-рилизинг-фактора. Под влиянием морфина снижаются плазменные концентрации лютеинизирующего, фолликулостимулирующего (ФСГ), соматотропного гормонов (СТГ) и АКТГ. Продукция антидиуретического гормона, пролактина и кальцитонина, напротив, повышается.

На основе механизма отрицательной обратной связи экзогенные опиоиды снижают внутримозговое и плазменное содержание эндогенных опиоидных пептидов, в частности β -эндорфина.

¹ Ремифентанил рассматривается в качестве препарата выбора при необходимости использования опиоидов для лечения больных с тяжелыми поражениями печени и почек.

Электроэнцефалографическая картина. ЭЭГ при наркотическом опьянении характеризуется замедлением ритмов, подобным тому, которое отмечается во время естественного сна. Быстрые α -волны под действием морфина сменяются более медленными δ -волнами. Отличие наркотического опьянения от естественного сна заключается в сокращении продолжительности REM-фазы.

Агонисты-антагонисты, а также высокие дозы чистых опиоидных агонистов могут вызывать ирритативные и дизритмические изменения ЭЭГ со снижением порога судорожной готовности. Электроэнцефалографические изменения пароксизмального типа возникают также под влиянием трамадола [Ланеев А.И., 2005].

Респираторная система

Супрессия внешнего дыхания связана с воздействием морфина на опиоидные рецепторы μ_2 -типа и проявляется дозозависимым подавлением реакции дыхательных центров ствола мозга, моста и продолговатого мозга на увеличение парциального напряжения двуокиси углерода в крови (pCO_2), урежением дыхательных циклов, замедлением вдоха и уменьшением минутного объема дыхания.

Снижение частоты дыхательных движений (ЧДД) отмечается при введении очень небольших (практически не влияющих на сознание) доз морфина или его аналогов. Критическое брадипноэ может проявляться 3—4 дыхательными циклами в 1 мин. Респираторная супрессия прогрессивно нарастает при увеличении дозы наркотика и может проявляться возникновением нерегулярных дыхательных циклов или периодического дыхания. Выраженное превышение индивидуального порога дозы приводит к остановке дыхания как наиболее типичной причине смерти больных опиной наркоманией.

Максимальное урежение ЧДД достигается в течение 5—10 мин после внутривенного, 30 мин после внутримышечного и 90 мин после подкожного введения морфина. Респираторные эффекты героина развиваются еще быстрее в связи с более высокой липофильностью, обеспечивающей ускоренное поступление наркотика в мозг.

Респираторная супрессия быстрее развивается при синергическом взаимодействии опиоидов с транквилизаторами, снотворными средствами и алкоголем. Сочетанный прием опиоидов и других супрессоров ЦНС повышает риск развития апноэ и летального исхода даже при употреблении относительно небольших доз наркотика.

Подавление кашлевого рефлекса связано с прямым угнетающим влиянием опиоидов-агонистов на кашлевой центр продолговатого мозга и не обнаруживает прямой связи с респираторной супрессией.

Офтальмологические эффекты

В терапевтических дозах морфин повышает способность к аккомодации и снижает внутриглазное давление как у здоровых лиц, так и у людей, страдающих глаукомой [Reisine T., Pasternak G., 1996].

Главным и наиболее наглядным офтальмологическим эффектом морфина является миоз. Сужение зрачков связано с активацией парасимпатических нейронов добавочного ядра глазодвигательного нерва (ядро Эдингера—Вестфала). Как и многие другие эффекты μ -агонистов, миоз представляет собой дозозависимую реакцию. «Точечный зрачок» — патогномоничный симптом острого массивного отравления опиоидами, угрожающего жизни больного и требующего проведения неотложных реанимационных мероприятий.

Сужение зрачков, вызванное опиоидами, устраняется атропином (препараты, содержащие атропин, иногда используются больными опийной наркоманией с целью диссимуляции наркотического опьянения). Капельное введение налоксона в конъюнктивальный мешок вызывает расширение зрачка у лиц с опиоидной зависимостью, но не у интактных к опиоидам добровольцев [Creighton F.J., Ghodse A.H., 1989; цит. по J.C.M. Brust, 2004].

Необходимо принимать во внимание, что при развитии комы у лиц с передозировкой наркотиков миоз может сменяться мидриазом, что объясняется нарастанием церебральной гипоксии.

Желудочно-кишечный тракт

Вследствие центрального и периферического действия опиоиды подавляют продольную перистальтику тонкого и толстого кишечника (при этом поперечная перистальтика обычно усиливается). Под действием опиоидов возрастает тонус гладкой мускулатуры отдельных сегментов ЖКТ (в первую очередь антрального отдела желудка), базальная секреция подавляется. Замедление пассажа кишечного содержимого способствует усилению абсорбции воды, повышению вязкости и плотности каловых масс, что приводит к развитию запора.

Под влиянием опиоидов значительно (в 10 раз и более) повышается тонус гладкой мускулатуры желчных путей, что может послужить причиной развития желчной колики. Сокращение сфинктера Одди под влиянием опиоидов может вызвать билиарный и панкреатический рефлюкс.

Сердечно-сосудистая система

Угнетающее действие опиоидов на гемодинамику обусловлено многими механизмами, в том числе подавлением обратного захвата (reuptake) норадреналина симпатическими нервными окончаниями [Nagaoka E. et al., 2002].

Отрицательное хронотропное влияние опиоидов на миокард приводит к развитию брадикардии. Прямое и опосредованное действие опиоидов на гладкие мышцы сосудов и связанное с этим уменьшение периферического сосудистого сопротивления вызывают снижение системного артериального давления (АД).

Экскреторная система

Опиоиды способствуют массивному высвобождению гистамина, уменьшают почечную перфузию и снижают диурез. Повышение тонуса гладкой мускулатуры мочеточников, мочевого пузыря и мочеиспускательного канала при наличии мочекаменной болезни может спровоцировать приступ почечной колики.

Токсические свойства

Алкалоиды снотворного мака, а также большинство синтетических опиоидов обладают сравнительно невысокой нейротоксичностью и висцеротоксичностью. Невысокой нейротоксичностью в числе прочих причин объясняется неоднократно отмечавшаяся нами относительно слабая выраженность психоорганических расстройств у больных опиной наркоманией даже при многолетнем злоупотреблении опиоидами [Сиволап Ю.П., Савченков В.А., 2001].

Вместе с тем многочисленные исследования показывают, что систематическое злоупотребление опиоидами приводит к разнообразным неврологическим расстройствам, описанным в главе 5.

1.4. Толерантность к опиоидам. Физический и психический компоненты опиоидной зависимости

Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) J.F. Kramer и D.C. Cameron (1975) выделяют следующие особенности злоупотребления опиоидами, отличающие их от многих других форм аддиктивных расстройств:

- 1) развитие толерантности к наркотику;
- 2) быстрое формирование физической зависимости от наркотика;
- 3) выраженный психический компонент наркотической зависимости.

Толерантность к опиоидам представляет собой феномен, возникающий при их повторном употреблении, и проявляется уменьшением или отсутствием эффекта при использовании ранее эффективной дозы. Для получения ранее достигавшегося действия требуется увеличение дозы вещества.

Скорость формирования толерантности нарастает при увеличении продолжительности контакта ПАВ с рецепторами и повышении его плазменной концентрации. Толерантность может быть частичной или полной. Она практически не развивается к таким эффектам опиоидов, как сужение зрачка и обстипация.

Изучение психопатологии расстройств невротического спектра у больных опишной наркоманией позволяет высказать предположение о диссоциированном характере толерантности к опиоидам при продолжительном злоупотреблении ими. Толерантность к психотропным эффектам героина имеет более высокие величины, чем толерантность к его обезболивающему действию. Недостаточное снотворное действие наркотика при удовлетворительной способности к устранению абстинентных болей создает потребность больных наркоманией в сочетанном злоупотреблении опиоидами и лекарственными препаратами снотворно-седативной группы [Сиволап Ю.П., 2002].

Нарастающая толерантность к психотропному и обезболивающему действию опиоидов служит главной причиной повышения дозы вводимого наркотика и является, таким образом, необходимым (но недостаточным) условием формирования опиоидной зависимости.

Как правило, толерантность имеет перекрестный характер (этим объясняется, например, недостаточный эффект трамадола или препаратов смешанной опиоидной активности в купировании абстинентного синдрома при высокой толерантности больных наркоманией к героину или другим «уличным» опиоидам).

Лечебные мероприятия, проводимые в наркологической клинике при купировании синдрома отмены опиоидов, в первую очередь направлены на снижение, а затем и полное устранение толерантности к опиоидам. Отсутствие толерантности к опиоидам констатируется при адаптации больных к антагонистам опиоидных рецепторов (налоксону и налтрексону) и отсутствии реабстинентных реакций при их повторном назначении.

Некоторые больные наркоманией, обращаясь за врачебной помощью и декларируя намерение полностью прекратить употребление наркотика, ставят перед собой задачу снизить толерантность к нему для уменьшения ежедневно потребной дозы (подобные мероприятия на сленге больных обозначаются как «омоложение» и «сброс дозы»). В основе этой мотивации обычно лежат такие мотивы, как желание преодолеть ежедневно развивающийся мучительный синдром отмены, страх перед передозировкой наркотика, а также экономические соображения.

Физическая зависимость представляет собой функцию от дозы и продолжительности употребления опиоидов. Главным

проявлением физической зависимости от наркотика является развитие *синдрома отмены* после прекращения его действия. Именно физической зависимостью от опиоидов и необходимостью предотвращения (или устранения) абстинентной симптоматики определяется потребность в их регулярном употреблении.

Психическая зависимость от опиоидов определяется интенсивным и нередко непреодолимым желанием регулярного употребления наркотика для получения удовольствия и устранения неприятных ощущений.

Появление психической зависимости от опиоидов всегда предшествует возникновению физической зависимости. В развернутых стадиях болезни отделить психический и физический компоненты опиоидной зависимости, а также установить иерархичность их соотношения нелегко.

Мощную основу как психического, так и физического компонента наркотической зависимости составляет подкрепляющее действие опиоидов (*reinforcing effects*), обусловленное не только их прямыми фармакологическими эффектами, но и влиянием на гипотетическую церебральную «систему вознаграждения» (*reward system*).

Выделяется два вида подкрепляющего действия наркотиков — положительное и отрицательное.

Положительное подкрепление (*positive reinforcement*) определяется характерными центральными эффектами опиоидов — ощущением эйфории, покоя, безмятежности и «беспроблемности». Положительное подкрепляющее действие опиоидов лежит в основе так называемого *первичного патологического влечения* к ним.

Отрицательное подкрепление (*negative reinforcement*) заключается в способности опиоидов устранять неприятные психические и физические феномены — боль, бессонницу, плохое настроение и др. Для больных опиной наркоманией, даже при длительном воздержании от наркотика, характерно возникновение соблазна его употребления при любом неблагоприятном внешнем воздействии или заболевании — так называемое *вторичное патологическое влечение* к ПАВ. Легкость возобновления влечения к наркотику в субъективно неблагоприятной ситуации объясняется, наряду с прочими факторами, хорошо известной больным способности опиоидов практически мгновенно устранять любой психофизический дискомфорт.

В развитии рецидива у больных опиной наркоманией играют роль как положительное подкрепляющее действие опиоидов (стремление к получению удовольствия как основа первичного влечения к ПАВ), так и отрицательное подкрепляющее действие (стремление к избавлению от различных проявлений физического или психического дискомфорта как основа вторичного влечения).

Довольно часто больные наркоманией, испытывая влечение к наркотику в период ремиссии, мотивируют возобновление употребления ПАВ теми или иными проявлениями психического или физического дискомфорта, что указывает на известную степень условности подразделения аддиктивных мотиваций на первичные и вторичные формы.

В последние годы обсуждается концепция *псевдоаддиктивного типа опиоидной зависимости* [Fishbain D.A., 2002]. Под этим понимается зависимость от наркотических анальгетиков, принимаемых по назначению врача лицами, страдающими болевыми синдромами. Принципиальное отличие этого типа зависимости заключается в характере ее возникновения, в первую очередь в отсутствии первичного влечения к наркотику и обусловленного им аддиктивного поведения. Несмотря на это отличие, сформированная физическая зависимость в силу естественных причин приводит к выраженным психопатологическим сдвигам у зависимых лиц.

Отмечены случаи самоубийств при постепенной отмене опиоидов (*tapering opioid detoxification*) у пациентов данной категории. Несмотря на подобные свидетельства тяжести психофизической зависимости от наркотических анальгетиков у лиц с хроническими болями, вопрос о правомерности констатации истинных аддиктивных расстройств в этих случаях остается предметом дискуссий.

1.5. Нейробиологические механизмы формирования опиоидной зависимости

Психическая зависимость от опиоидов, как и от других ПАВ, развивается при участии нейронов гипотетической церебральной «системы вознаграждения». Активация этих нейронов под действием наркотиков сопровождается множеством разнообразных субъективно притягательных для индивида — или лабораторного животного — аффектов, включая (в зависимости от дозы и особенностей индивидуального реагирования) удовольствие, благодушие, эйфорию или крайне интенсивное переживание наслаждения. Таким образом, прием наркотика воспринимается в качестве «награды», что усиливает подкрепляющее действие вещества и притягательность его повторного употребления и создает основу для формирования психической зависимости.

Необычайная притягательность состояний, достигаемых с помощью наркотика, придает непреодолимый, компульсивный характер влечению к его повторному приему. Стремление к максимально выраженному и максимально продолжительному удовольствию обуславливает возрастание дозы употребляемого наркотика даже при отсутствии толерантности к нему.

«Система вознаграждения» включает совокупность нейронов ряда мозговых структур, в том числе префронтальной коры полушарий большого мозга, гиппокампа, locus coeruleus, nucleus accumbens, вентральных отделов tegmentum и зрительного бугра. Особую роль в развитии влечения к наркотикам и аддиктивного поведения играет миндалина мозга.

Биологический смысл естественного функционирования опиоидергических проводящих путей «системы вознаграждения» заключается в поддержании пищевого и сексуального инстинктов и, следовательно, выживания вида.

Следствием систематического злоупотребления опиоидами является не только изменение реактивности опиоидных рецепторов, но и постоянная искусственная активизация «системы вознаграждения», что приводит к стойким изменениям метаболизма эндогенных опиоидов, а также дофамина и других нейротрансмиттеров. Кроме того, хроническая эксплуатация «системы вознаграждения», вызванная систематическим употреблением наркотика, притупляет возникающие при ее участии позитивные аффекты (что, по нашему мнению, является одной из причин угасания сексуального инстинкта при опийной наркомании) и способствует редукции не связанной с употреблением наркотика и, следовательно, не приносящей удовольствия, «невознаграждаемой деятельности» (что, по нашему мнению, является одной из причин десоциализации лиц, злоупотребляющих опиоидами).

Функциональные психофизиологические изменения, обусловленные хронической эксплуатацией «системы вознаграждения», лежат в основе специфических изменений личности больных опийной наркоманией, рассматриваемых в главе 4.

Аномальная эксплуатация «системы вознаграждения» происходит не только при злоупотреблении ПАВ, но и при так называемых нехимических аддиктивных расстройствах, в первую очередь при патологическом пристрастии к азартным играм (pathological gambling). Примечательно, что хотя при нехимических аддиктивных расстройствах не происходит употребления опиоидов, зависимость от патологических форм поведения формируется с участием опиоидергических нейронов. Таким образом, психопатологическое сходство злоупотребления ПАВ и нехимических аддиктивных феноменов отражает и определенный параллелизм лежащих в их основе нейробиологических процессов.

Формирование толерантности к опиоидам и физической зависимости от них происходит при изменении как функциональных, так и (в ряде случаев) структурных характеристик опиоидных рецепторных систем. Главную роль в формировании опиоидной зависимости играют μ -рецепторы.

В реципрокных отношениях с толерантностью находится сенситизация (повышение чувствительности) опиоидных рецепторов, обычно отмечаемая на ранних стадиях злоупотребления опиоидами и способствующая их позитивному подкрепляющему действию.

Снижение чувствительности рецепторов (десенситизация) к эндогенным и экзогенным лигандам при хронической опиоидной интоксикации связано с процессами фосфорилирования и эндоцитоза [Ueda H., 2004]. Важную роль в развитии толерантности к опиоидам и формировании опиоидной зависимости играет также пластичность нейронных цепей.

В соответствии с одной из гипотез, хроническая интоксикация экзогенными опиоидами может приводить к возникновению антиопиоидной активности неопиоидных нейронов с изменением их функции, формируя основу физиологической адаптации к повторному поступлению опиоидов и возникновению толерантности к их эффектам. В опытах на животных продемонстрированы антиопиоидная активность ноцицептин-орфаниновых рецепторов (НОР) и ϵ_1 -субъединицы NMDA-рецепторов и их участие в ослаблении болеутоляющего действия экзогенных опиоидов при повторном поступлении. Продemonстрирована также повышенная экспрессия генов, регулирующих синтез белков, участвующих в образовании НОР и ϵ_1 -субъединицы NMDA-рецепторов в соответствующих участках спинного и головного мозга [Ueda H., 2004].

В основе формирования опиоидной зависимости лежат сложные процессы взаимодействия многих нейротрансмиттеров.

Особую роль в формировании аддиктивных расстройств играет дофаминергическая трансмиссия [Анохина И.П., 2002; Kleber H.D., 2000; Volkow N., 2003; Koob G.F., 2003]. Воздействие опиоидов на церебральную «систему вознаграждения» (reward system) сопровождается усилением высвобождения дофамина нейронами (сходные явления возникают при поступлении в организм других ПАВ, в частности этанола и кокаина) [Nestler E.J., 2001; Drouin C. et al., 2002]. Микроинъекции опиоидов в вентральную область tegmentum приводят к повышению активности дофаминергических нейронов, локализованных в nucleus accumbens [Di Chiara G., North R.A., 1992; Reisine T., Pasternak G., 1996]. По-видимому, изменение функциональной активности последних играет ключевую роль в развитии подкрепляющего действия ПАВ. Экспериментальные исследования показывают, однако, что введение антагонистов дофамина в область tegmentum не предупреждает развития подкрепляющих эффектов опиоидов [Koob G.F.,

2003]. В опытах на животных продемонстрировано отсутствие изменений самостоятельного внутривенного введения героина при блокаде дофаминовых рецепторов [Stinus L. et al., 1992]. Отмеченные данные позволяют предполагать участие в процессах наркотического подкрепления не только дофамина, но и других медиаторов.

Наряду с дофамином в формировании опиоидной зависимости принимают участие серотонин, норадреналин, ацетилхолин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), глутамат, оксид азота, холецистокинин, аденозин и многие другие нейротрансмиттеры. Кроме того, опиоидергические, адренергические, ГАМКергические и серотонинергические нейроны влияют на метаболизм дофамина и модифицируют активность дофаминергических нейронов [Comings D.E., Blum K., 2000; Koob G.F., 2003].

L.G. Schmidt и соавт. (1997) на основании экспериментальных данных сформулировали концепцию дисфорических состояний как проявления дисфункции серотонинергических нейронов у лиц с зависимостью от ПАВ. Серотонин ускоряет развитие экспериментальной опиоидной зависимости у лабораторных животных [Schippenberg T.S., Elmer G.I., 1998]. Химическое разрушение серотонинергических нейронов приводит к угасанию зависимости от морфина [Bhargava H.N., 1994]. Все это позволяет рассматривать нарушение обмена серотонина в качестве одного из ключевых звеньев подкрепляющего действия опиоидов и формирования опиоидной зависимости.

Немаловажную роль в регуляции метаболизма опиоидов и формировании опиоидной зависимости играет система норадренергической иннервации, в первую очередь норадренергические нейроны locus coeruleus, в области которого сосредоточено большое количество опиоидных рецепторов, реагирующих на болевые раздражители. Эффекты ноцицептивных раздражителей блокируются экзогенными опиоидами и эндогенными нейропептидами. Кроме того, реактивность опиоидных рецепторов снижается при стимуляции α_2 -адренорецепторов, которая может быть вызвана рядом веществ, в том числе клонидином.

Роль норадренергической иннервации в формировании физической зависимости от опиоидов подтверждается экспериментами на животных, в частности опытами с самовведением центральных адреномиметиков крысами с экспериментально вызванной опиоидной зависимостью в период отмены наркотика [Shearman G. и et al., 1977]. Взаимодействие норадренергических и дофаминергических нейронов в возникновении подкрепляющего действия опиоидов и формировании опиоидной зависимости опосредуется α_{1b} -адренорецепторами [Drouin C. et al., 2002].

Налоксон вызывает реверсию фармакологического действия опиоидов, но не клонидина. Реверсия адренергических эффектов клонидина возникает под действием специфического антагониста центральных α_2 -адренорецепторов пипероксана. Введение пипероксана лабораторным животным вызывает у них состояние гиперактивности, имитирующее синдром отмены опиоидов. Аналогичные эффекты возникают при электрической стимуляции locus coeruleus и устраняются при введении клонидина [Aghajanian G.K., 1978].

Роль холинергических процессов в формировании опиоидной зависимости также подтверждена экспериментальными исследованиями. Показано, что выраженность синдрома отмены морфина у крыс усиливается при введении холиномиметиков и ослабевает при введении холиноблокаторов. Введение карбахолина (агониста холинорецепторов) в околоводопроводное серое вещество вентральных отделов среднего мозга животных, не страдающих опиоидной зависимостью, приводит к развитию состояний, не отличимых от синдрома отмены опиоидов [Sharpe L.G., Pickworth W.B., 1984].

Доказательством связи между нейрофизиологическими механизмами опиоидной зависимости и ГАМКергическими процессами является способность производных бензодиазепина уменьшать толерантность к болеутоляющему действию морфина [Bhargava H.N., 1994], а также показанная в эксперименте и известная из клинической практики способность смягчать симптомы отмены опиоидов. Отмечено, что μ -агонисты снижают активность ГАМКергических нейронов, расположенных в вентральной области tegmentum [Vaccarino A.L. et al., 1998].

На связь между опиоидергическими и глутаматергическими процессами указывает способность антагонистов NMDA-рецепторов (подобно производным бензодиазепина) уменьшать толерантность к обезболивающему действию опиоидов и смягчать проявления синдрома отмены у крыс. Непосредственно введение глутамата в locus coeruleus животным с экспериментально вызванным морфинизмом вызывает преципитацию состояния отмены [Trujillo K.A., Akil H., 1991; Bhargava H.N., 1994].

По данным H.N. Bhargava (1994), ингибиторы нитроксидсинтазы препятствуют формированию толерантности к морфину, в то время как хроническое введение опиоидов повышает активность этого фермента.

В ходе многочисленных экспериментальных исследований показана роль нейропептида холецистокинина в развитии и персистенции толерантности к опиоидам и зависимости от них.

Высвобождение холецистокинина спинномозговыми нейронами препятствует развитию спинальной анальгезии при введении морфина лабораторным животным. Хроническое введение морфина модулирует активность холецистокининовых рецепторов супраоптических ядер гипоталамуса [Wiertelak E.P. et al., 1991; цит. по J.C.M. Brust, 2004]. Показана способность холецистокинина смягчать проявления синдрома отмены опиоидов у лабораторных животных [Проскурякова Т.В., 2003].

Аденозин и агонисты аденозиновых рецепторов устраняют спазм гладкой мускулатуры кишечника при отмене опиоидов у лабораторных животных с экспериментальной зависимостью. Напротив, антагонисты опиоидных рецепторов — теofilлин и кофеин — препятствуют проявлению болеутоляющих эффектов морфина и способствуют преципитации синдрома отмены [Collier H.O.J., Tucker J.F., 1983; цит. по J.C.M. Brust, 2004].

Генетически обусловленные особенности метаболизма отдельных нейротрансмиттеров оказывают влияние, наряду с другими факторами, на формирование наследственного предрасположения к опиоидной зависимости и другим заболеваниям аддиктивного круга. Существенную роль в этом предрасположении играют гены, регулирующие синтез и распад дофамина, а также синтез дофаминовых рецепторов и веществ, участвующих в транспорте дофамина [Анохина И.П., 2002; Genova L. et al., 1997; Woodward D.J. et al., 2000; Nestler E.J., Malenka R.C., 2004]. Существуют указания на генетически обусловленные изменения метаболизма серотонина, что рассматривается в качестве фактора, предрасполагающего к возникновению аддиктивных расстройств [Gerra G. et al., 1995; Schmidt L.G. et al., 1997; Nestler E.J. et al., 1999; Tomkins D.M. et al., 2001; Bushell T. et al., 2002; Ladewig D. et al., 2002]. Показано, в частности, более частое в сравнении с популяционными показателями наличие серотонинергической дисфункции у матерей больных героиновой наркоманией [Gerra G. et al., 1997].

На основании экспериментальных данных, свидетельствующих о совокупности дефектов различных генов, регулирующих синтез и метаболизм нейротрансмиттеров, участвующих в подкорковых процессах, D.E. Comings и K. Blum (2000) сформулировали гипотезу так называемого *синдрома дефицита вознаграждения* (Reward Deficiency Syndrome — RDS). Наличие генетически обусловленного RDS, по мнению этих авторов, создает повышенный риск выбора моделей поведения, направленных на искусственную активацию системы вознаграждения и формирования аддиктивных расстройств.

Глава 2

ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ОПИОИДОВ

В этой главе приведена характеристика наиболее распространенных опиоидов, использующихся в медицинской практике и присутствующих в сфере незаконного оборота наркотиков. Многие наркотические анальгетики, применяемые в анестезиологии, но практически не подвергающиеся немедицинскому употреблению и, следовательно, не имеющие значения для наркологической практики, здесь не рассматриваются.

Отдельные опиоиды проявляют индивидуальные различия в степени выраженности компонентов фармакологического действия. Они также различаются между собой по степени наркогенности.

2.1. Агонисты опиоидных рецепторов

Опиоидные агонисты обладают способностью оказывать стимулирующее влияние на соответствующие рецепторы. Отдельные вещества этой группы различаются по фармакологической активности, фармакокинетическим характеристикам и наркогенным свойствам.

Морфин

Физиологическое действие морфина подробно рассмотрено в предыдущей главе. Препарат имеет пентациклическое строение, относится к производным фенантрена, является основным алкалоидом опия и одним из активных метаболитов диацилморфина (героина).

Морфин был выделен из снотворного мака В.А. Сертюрнером в 1806 г. и является первым алкалоидом, полученным в очищенном виде [Харкевич Д.А., 1999]. В последующие годы подобным образом были получены кодеин (1832) и папаверин (1848).

Основным источником получения морфина до сих пор остается опий, так как химический синтез препарата представляет известные затруднения [Ферранте Ф.М., 1998].



Подобно многим опиоидам, морфин отличается низкой (не превышающей 26 %) энтеральной биодоступностью, из-за чего практически не назначается внутрь. Это объясняется плохой абсорбцией препарата из кишечника и интенсивным пресистемным метаболизмом («эффектом первого прохождения» морфина через печень).

При внутривенном введении морфин интенсивно поглощается хорошо перфузируемыми тканями, в том числе паренхиматозными органами и скелетной мускулатурой, поэтому через 10 мин после внутривенной инъекции до 98 % введенной дозы препарата исчезает из системного кровотока. Плазменные концентрации морфина при подкожном и внутримышечном введении превосходят максимальные величины аналогичных показателей после внутривенного введения в связи с возникновением тканевых депо. Максимальная плазменная концентрация морфина отмечается через 7—20 мин после внутримышечного введения. В анестезиологической практике препарат вводят также эпидурально и субарахноидально. Кажущийся объем распределения вещества в среднем 3,2 л/кг.

Биотрансформация морфина в печени осуществляется двумя путями: конъюгацией с глюкуроновой кислотой и (в меньшей степени) N-деметилированием. Глюкуронирование происходит не только в печени, но и в некоторых других паренхиматозных органах, в том числе в почках. К числу фармакологически активных метаболитов относятся морфин-3-глюкуронид и морфин-6-глюкуронид; последний в 45 раз активнее исходного вещества при эпидуральном и в 4 раза — при подкожном введении. Болеутоляющее действие морфина во многом определяется активностью морфин-6-глюкуронида. В ходе метаболизма морфина небольшое количество его может превращаться в метилморфин (кодеин).

Морфин и его активные метаболиты преимущественно выводятся почками. До 8 % введенного парентерально морфина выводится в неизмененном виде. При почечной недостаточности морфин (в том числе образующийся *in vivo* из героина) может кумулировать и вызывать симптомы передозировки. Период полувыведения морфина у здоровых лиц в среднем составляет 1,9 ч и может уменьшаться при злоупотреблении опиоидами. Клиренс вещества составляет $24,0 \pm 10,0$ мл·мин⁻¹·кг⁻¹.

Метаболиты морфина в моче обнаруживаются иммунохроматографическим способом в течение нескольких суток, что имеет значение для диагностики морфинизма и злоупотребления героином.

Печеночно-клеточная недостаточность практически не влияет на метаболизм морфина, и обычно препарат хорошо переносится даже пациентами с терминальной стадией цирроза печени.

Морфин оказывает выраженное агонистическое влияние на μ -рецепторы и приблизительно в 200 раз более слабое — на κ -рецепторы. Препарат проявляет более выраженную специфичность в связывании с μ -рецепторами, чем любой из эндогенных пептидов.

Морфин, оказывающий значительное снотворно-седативное и обезболивающее действие, рассматривается в качестве эталонного наркотического анальгетика и прототипа всех μ -агонистов. В анестезиологии обезболивающая активность различных препаратов оценивается по отношению к так называемому морфиновому стандарту (10 мг морфина гидрохлорида, введенного парентерально). Продолжительность фармакологического действия морфина (в том числе наркотических эффектов) находится в пределах 4—5 ч и может сокращаться при систематическом злоупотреблении.

Морфин проявляет выраженную способность вызывать психофизическую зависимость. Наркогенный потенциал морфина превосходит соответствующие показатели у кодеина, буторфаноло, налбуфина и бупренорфина, уступая наркогенному потенциалу героина, метадона и фентанила. Выраженные наркогенные свойства морфина определяют его место во втором перечне (Schedule II) принятых в США Федеральных списков контролируемых наркотиков (U.S. Federal Schedules of Controlled Drugs, 2003).

Федеральные списки включают пять перечней, пронумерованных в порядке убывания наркогенности приведенных в них веществ. ПАВ в каждом из списков включают опиоиды, психостимуляторы, препараты снотворно-седативной группы и прочие вещества.

Первый перечень (Schedule I) включает вещества с максимальным наркогенным потенциалом, применение которых в медицинской практике запрещено. Список опиоидов в нем возглавляют бензилморфин, дигидроморфинон и героин.

Второй перечень (Schedule II) представлен веществами с высоким наркогенным потенциалом, которые находят применение в медицинской практике. В списке опиоидов этого перечня присутствуют, в частности, фентанил и его производные, а также метадон.

Третий перечень (Schedule III) состоит из ПАВ с менее выраженными, чем в предыдущих списках, наркогенными свойствами, предназначенных для применения в медицине. Список опиоидов в нем начинается с бупренорфина.

Четвертый перечень (Schedule IV) представляет вещества с умеренными наркогенными свойствами. Список опиоидов данного перечня состоит из пропоксифена и пентазоцина.

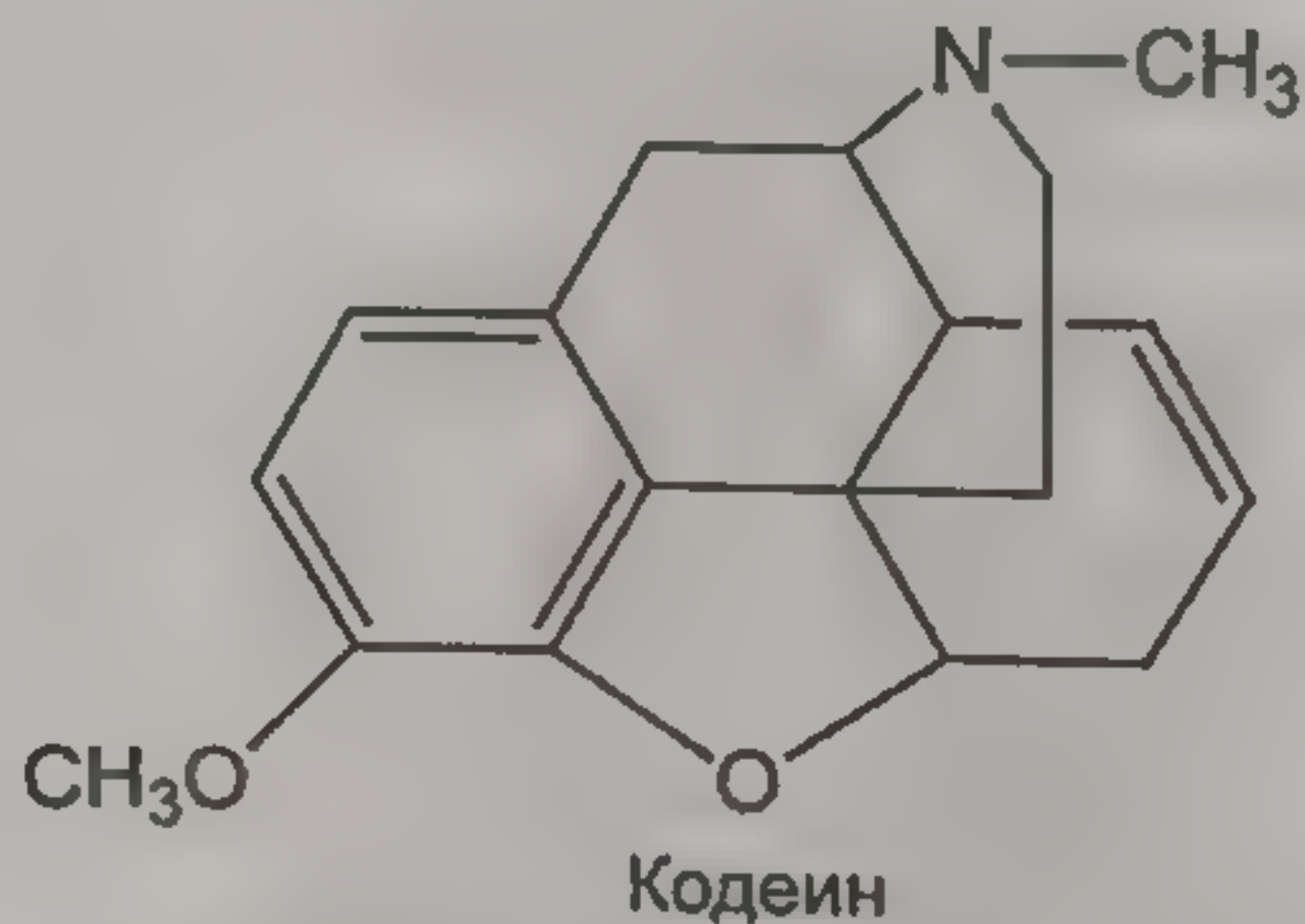
Наконец, пятый перечень (Schedule V) включает ПАВ, наркогенные свойства которых признаны минимальными. Опиоиды в нем представлены двумя препаратами природных алкалоидов снотворного мака, предназначенными для применения в США.

Злоупотребление морфином (морфинизм) в период между Первой и Второй мировыми войнами представляло собой один из основных клинических вариантов опийной наркомании во многих странах мира. Наркогенные свойства кустарных препаратов снотворного мака обусловлены морфином как основным алкалоидом опия.

Кодеин

Кодеин (метилморфин) является вторым по значимости природным алкалоидом опия. Название вещества происходит от греческого *κοδεία* — «маковая головка».

Кодеин относится к производным фенантрена и может быть получен из морфина путем метилирования молекулы в положении C₃, а также образуется в ходе биотрансформации морфина в печени и является его активным метаболитом. В организме в ходе реакции деметилирования примерно 10 % кодеина превращается в морфин, обладающий высокой μ -агонистической активностью. Именно эта метаболитическая фракция обуславливает болеутоляющее действие и другие фармакологические эффекты кодеина, а также его наркогенный потенциал.



Кодеин (наряду с метадонем) относится к немногочисленной группе опиоидов, хорошо всасывающихся из ЖКТ, и большинство кодеинсодержащих препаратов предназначено для приема внутрь. Энтеральная биодоступность кодеина близка к 50 %. Кажущийся объем распределения кодеина 2,6 л/кг.

Помимо морфина, в ходе печеночного метаболизма кодеина образуется норкодеин. Наличие метильной группы в положении C₃ уменьшает интенсивность пресистемного метаболизма кодеина при прохождении через печень, что способствует повышению фармакологической активности препарата.

Препарат экскретируется почками; до 1 % принятой дозы кодеина выводится с мочой в неизмененном виде. Клиренс вещества составляет $11,0 \pm 1,9$ мл·мин⁻¹·кг⁻¹. Период полу-

выведения вещества составляет в среднем 3 ч и может уменьшаться у лиц, злоупотребляющих опиоидами.

Кодеин обладает умеренным аффинитетом к опиоидным рецепторам и относится к слабым опиоидам. Препарат проявляет характерные для μ -агонистов фармакологические свойства (анальгезия, снотворно-седативное действие, респираторная супрессия, подавление перистальтики кишечника), но их выраженность заметно уступает соответствующим показателям у морфина.

Эквианальгетическая доза кодеина по отношению к 10 мг морфинового стандарта при парентеральном введении составляет 130 мг. При сильных болях препарат неэффективен. В то же время кодеин превосходит морфин по силе противокашлевого действия, что и определяет его основное применение в медицине. Дозы кодеина, необходимые для достижения противокашлевого действия, обычно уступают дозам препарата, необходимым для обезболивания.

Кодеин входит в состав многих противокашлевых препаратов, предназначенных для приема внутрь. В России многие из этих препаратов находятся в свободной (безрецептурной) продаже, что создает возможность неконтролируемого злоупотребления ими.

Парентеральное введение кодеина почти не применяется в связи с удовлетворительной энтеральной биодоступностью, а также из-за способности препарата вызывать массивный выброс в кровь гистамина, превосходящей соответствующие эффекты у морфина и героина.

Кодеин способен смягчать симптомы отмены героина, что обуславливает его применение с этой целью в некоторых странах.

Эйфоризирующее действие кодеина невелико. Наркогенные свойства его соответствуют умеренным фармакологическим эффектам и расцениваются как относительно слабые. По величине наркогенного потенциала кодеин уступает большинству μ -агонистов и превосходит лишь препараты смешанного опиоидного действия (например, налбуфин и пентазоцин). Вместе с тем кодеин в составе различных лекарственных препаратов нередко с немедицинской целью употребляют больные наркоманией, пытаясь с его помощью преодолеть физическую зависимость от «уличных» опиоидов (например, от героина).

В связи с доступностью кодеинсодержащих препаратов в российской аптечной сети в последние годы отмечается увеличение количества случаев зависимости от кодеина. Частым типом смешанного аддиктивного расстройства (особенно у молодых пациентов) стало сочетанное злоупотребление алкоголем и кодеином. Массовый характер в 2004—2005 гг. приобрело злоупотребление широко рекламируемыми кодеинсодержащими препаратами «коделак» и «терпинкод».

Некоторые российские специалисты рассматривают участвовавшие случаи злоупотребления кодеином в качестве проявления стихийного стремления больных героиновой наркоманией к заместительной терапии. Примечательно, что в зависимости от мировоззрения в области наркотической политики одни аналитики (придерживающиеся принципов наркотолерантности) считают это положительной тенденцией, тогда как их оппоненты расценивают рост случаев злоупотребления кодеином как тревожный признак.

Солидаризуясь со специалистами, критически оценивающими данное явление, и основываясь на результатах наших наблюдений, мы можем добавить, что, наряду с относительно немногочисленными случаями попыток больных преодолеть зависимость от героина с помощью кодеина, существуют гораздо более многочисленные случаи первичных форм злоупотребления кодеином (в изолированном виде либо в сочетании с алкоголем) у больных героиновой наркоманией, находящихся в периоде ремиссии.

Как правило, пациенты рассматривают кодеин в качестве безопасной альтернативы инъекционным наркотикам, и мотивируют его немедицинское потребление эмоциональными стрессами. Злоупотребление кодеином быстро приобретает массивный характер и часто завершается переходом к употреблению героина.

Многие пациенты признают, что главными провоцирующими факторами в развитии данного типа рецидива героиновой наркомании являются безрецептурный отпуск и дешевизна кодеинсодержащих препаратов.

В 80-е годы XX в. в США был отмечен всплеск злоупотребления лекарственными препаратами, содержащими кодеин и глютетимид¹ либо кодеин в сочетании с глютетимидом и ацетаминофеном². Эйфоризирующее действие этих препаратов, принятых в высоких дозах, было сопоставимым с действием героина и к тому же отличалось большей продолжительностью [Brust J.C.M., 2004]. В 1980—1981 гг. в штате Нью-Джерси было зарегистрировано 236 смертей, вызванных злоупотреблением этими препаратами, тогда как количество летальных передозировок героина и метадона в этот же период составило 126 и 46 случаев соответственно [Feuer E., French J., 1984].

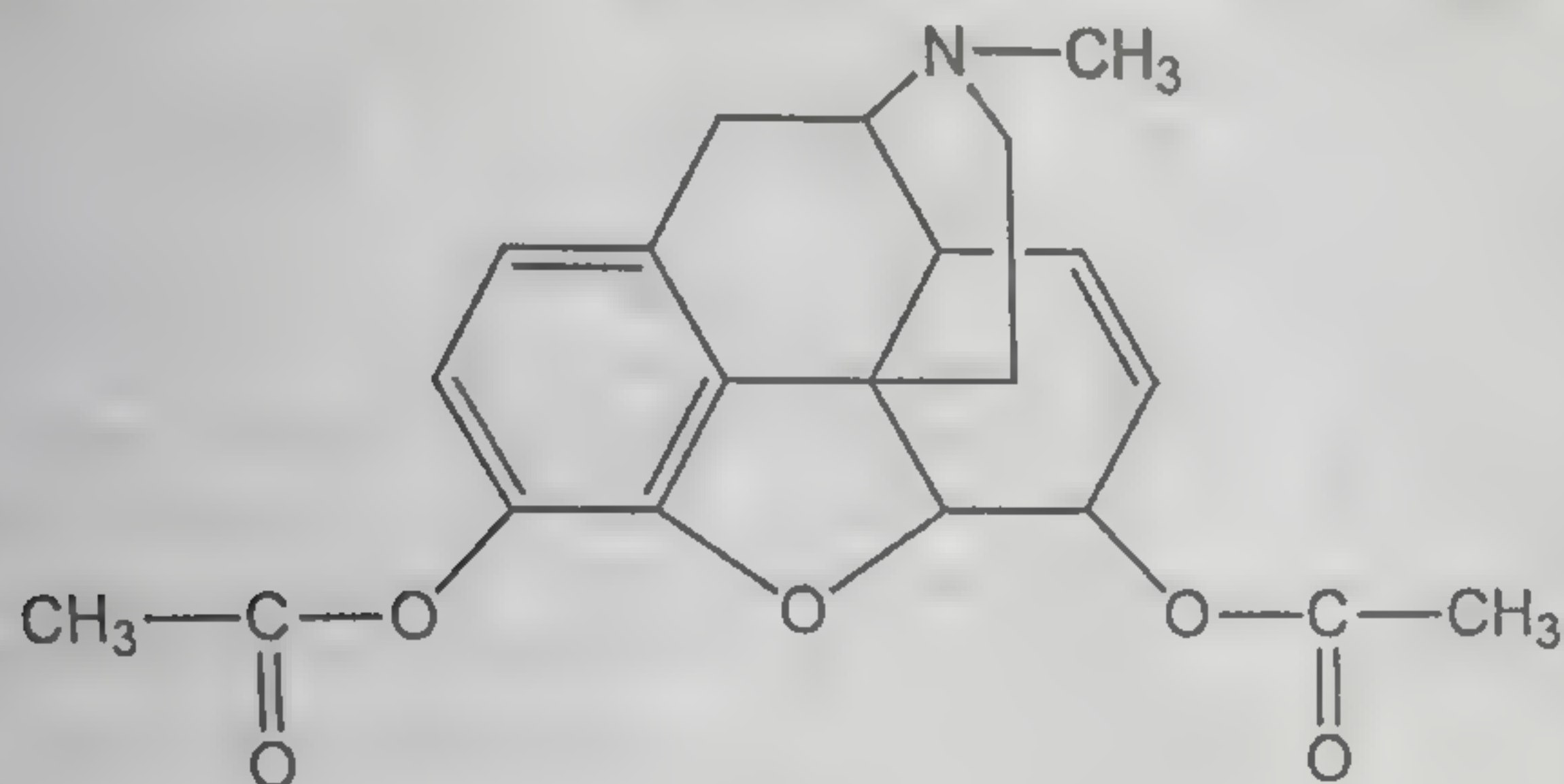
Героин

Героин (диацетилморфин) был впервые получен в 1874 г. путем двойного гидроксирования фенантренового кольца молекулы морфина в положениях C₃ и C₆. Преобразование морфина в диацетилморфин является простой и легко воспроиз-

¹Глютетимид — снотворное средство, производное липепазина.

²Ацетаминофен (парацетамол) — жаропонижающее и противовоспалительное средство, производное аминафенола.

водимой химической реакцией, что создает широкие возможности для изготовления героина в подпольных лабораториях.



Героин

В 1898 г. немецкой фармацевтической компанией «Байер» было начато промышленное производство героина как нового и перспективного анальгетика. Название полученного вещества происходит от немецкого слова *heroisch* («сильный», «мощный»), так как по интенсивности фармакологического воздействия оно значительно превосходило морфин.

Вначале у клиницистов возникло впечатление, что героин, превосходя морфин по силе обезболивающего и противокашлевого действия, способен облегчать состояние отмены у морфинистов и опиоманов, но при этом не обладает наркотическими свойствами. Потребовалось 12 лет для понимания того, что способность героина вызывать зависимость выражена значительно сильнее, чем у исходного вещества [O'Brien R. et al., 1999].

Героин фармакологически неактивен, но в организме человека быстро преобразуется в 6-моноацетилморфин (6-МAM) и далее в морфин. За счет метилирования последнего образуется также метилморфин (кодеин). Диацетилморфин и 6-МAM обладают более высокой липофильностью, чем морфин, что обуславливает их ускоренное проникновение в ткань ЦНС. Считается, что 3 мг диацетилморфина в фармакологическом отношении эквивалентны 10 мг морфина.

Искушенные потребители наркотиков не в состоянии уверенно отличить героин от морфина при подкожной инъекции, однако легко различают их при внутривенном введении [Martin W.R., Fraser H.F., 1961; цит. по J.C.M. Brust, 2004]. Данный феномен объясняется различием в темпах поступления обоих опиоидов в ткань мозга при непосредственном введении в системный кровоток. Экспериментальные исследования показывают также, что трудности в различении отдельных опиоидов возникают и при парентеральном введении синтетических μ -агонистов [Eoff J.C.III, Bates R.G., 1992].

Период полувыведения героина у здоровых лиц в среднем составляет 30 мин, однако наркотические эффекты имеют значительно более высокую (до 5 ч) продолжительность в связи с персистенцией активных метаболитов, длительность которой является производной от многих факторов и находится в широком диапазоне.

Героин проявляет все системные фармакологические эффекты, свойственные наркотическим анальгетикам.

По силе противокашлевого действия героин сравним с фентанилом и превосходит по этому показателю не только морфин, но также меперидин, метадон, кодеин и пентазоцин.

Седативное и снотворное действие героина выражено сильнее, чем у морфина, меперидина, метадона, кодеина, фентанила, налбуфина и пентазоцина.

Активные метаболиты героина за счет действия на центральные и периферические опиоидные рецепторы способствуют угнетению продольной перистальтики кишечника, при этом поперечная перистальтика может усиливаться. Возрастает тонус отдельных сегментов ЖКТ. Базальная секреция желудочных желез в период острой интоксикации героином снижается. Замедление пассажа содержимого кишечника приводит к усилению абсорбции воды, повышению вязкости и плотности каловых масс, что способствует формированию хронического запора у больных героиновой наркоманией.

Повышение тонуса гладкой мускулатуры желчных путей под действием героина может способствовать возникновению желчной колики. Спазм сфинктера Одди иногда вызывает билиарный и панкреатический рефлюкс.

Наркотическое опьянение при употреблении героина вызвано действием морфина (и, возможно, в небольшой степени 6-МAM), но высокие темпы развития психотропных эффектов делают героин значительно более привлекательным для лиц, злоупотребляющих наркотиками, чем морфин. Таким образом, выраженные наркогенные свойства героина обусловлены быстрым поступлением его метаболитов в ткань ЦНС и сильным эйфоризирующим действием.

Наркогенный потенциал героина близок к наркогенному потенциалу оксиморфона и превосходит соответствующие показатели всех остальных опиоидов. Пристрастие к героину формируется значительно быстрее, чем к морфину или кустарным препаратам снотворного мака. Высокий наркогенный потенциал героина определяет его место в первом перечне (Schedule I) принятых в США Федеральных списков контролируемых наркотиков (U.S. Federal Schedules of Controlled Drugs, 2003).

Для злоупотребления героином характерно быстрое нарастание толерантности, что проявляется потребностью в увеличении разовых доз наркотика и повышении частоты его упо-

ребления для достижения субъективно желаемых эффектов. В отличие от толерантности к ГАМКергическим ПАВ (например, к барбитуратам) толерантность к героину может нарастать практически неограниченно. Единственными лимитирующими факторами для этого неограниченного роста являются остановка дыхания и смерть, вызванные передозировкой наркотика.

Героин является наиболее распространенным опиоидом в сфере незаконного оборота наркотиков. В странах, где возделывание снотворного мака по традиции остается одним из основных направлений национальной экономики, главным экспортным наркотическим продуктом в настоящее время является не опий, а приготовленный из него героин с широкой вариабельностью степени очистки.

В США, по данным SAMHSA (Substance Abuse and Mental Health Services Administration), количество лиц с героиновой зависимостью в 1997 г. превышало 2 млн, а число эпизодических потребителей приблизительно равнялось 325 000 человек; по оценкам G.E. Bigelow и K.L. Preston (2000) число последних составляло примерно 600 000, а по оценкам J.C.M. Brust (2004) — от 600 000 до 1 млн человек. В Российской Федерации эти величины в последние годы колебались в широких пределах, как повышаясь, так и снижаясь. После периода относительной стабилизации эпидемиологической ситуации, отмеченной в 2000—2001 гг., число злоупотребляющих героином лиц в 2004 г., по некоторым данным, вновь стало расти, и в настоящее время составляет несколько миллионов человек [Кошкина Е.А., 2004].

Содержание диацетилморфина в «уличном» героине колеблется весьма значительно. «Уличные» наркотики содержат широкий спектр контаминантов (загрязняющих примесей), одни из которых появляются в наркотике по технологическим причинам в процессе его приготовления или транспортировки, а другие добавляют специально для увеличения товарной массы наркотика или пролонгации его седативного действия. Характерными контаминантами являются кофеин, лактоза, тальк, маннитол. В России героин может содержать примесь дифенгидрамина (димедрола), потенцирующего его психотропные эффекты. Высокой токсичностью отличаются такие контаминанты, как стрихнин и хинин.

В последние годы в США и в ряде европейских стран отмечается тенденция постепенного повышения степени чистоты «уличного» героина. По данным DEA (U.S. Drug Enforcement Administration), среднее содержание диацетилморфина в унции наркотика возросло с 34 % в 1990 г. до 60 % в 1993 г. Возрастание чистоты героина сопровождается закономерным увеличением его наркогенного потенциала и повышением риска смертельной передозировки.

В медицинских целях героин на протяжении более чем столетия не применялся и был запрещен к производству в большинстве стран мира, но в последние годы официнальный диацетилморфин используется в некоторых странах Европы в качестве альтернативы «уличному» героину в рамках концепции «снижения вреда» (harm reduction).

Гидрокодон

Подобно героину, гидрокодон (дигидрокодеинон) относится к группе полусинтетических опиоидов и является производным фенантрена. Химическое строение и особенности фармакологического действия сближают этот препарат с кодеином, но гидрокодон отличается более высокой фармакологической активностью и применяется в меньших эквивалентных дозах.

Как и кодеин, гидрокодон хорошо всасывается из кишечника (средняя энтеральная биодоступность близка к 50 %), и его препараты (нередко комбинированные с нестероидными противовоспалительными средствами — НПВС) предназначены для приема внутрь и находят применение в качестве анальгетиков и противокашлевых средств.

Период полувыведения гидрокодона близок к 4 ч. Продолжительность фармакологического действия составляет 4—5 ч. Подобно большинству опиоидов, гидрокодон подвергается биотрансформации в клетках печени. Предполагается, что в ходе метаболизма гидрокодона образуется гидроморфон, обладающий значительно более высокой активностью и значительно более выраженными наркотическими свойствами. По-видимому, преобразованием гидрокодона в гидроморфон объясняются описанные в литературе случаи смерти больных, принимавших гидрокодон в качестве противокашлевого средства [Park J.I. et al., 1982; цит. по Ф.М. Ферранте, 1998].

Гидрокодон оказывает сильное противокашлевое действие, приблизительно соответствуя в этом отношении героину, фентанилу и гидроморфону и превосходя другие опиоиды, в том числе кодеин, морфин и метадон.

Гидрокодон имеет более высокий, чем у кодеина, наркотический потенциал. Количество неотложных состояний, обусловленных немедицинским употреблением препаратов гидрокодона в США, увеличилось в период с 1999 по 2000 г. на 31 % [Belluck J., 2003].

В России препараты, содержащие гидрокодон, не используются.

Оксикодон

Полусинтетический опиоид оксикодон (дигидроксигидрокодеинон) относится к производным фенантрена. В структур-

ном отношении он обнаруживает большое сходство с налосом, что позволяет использовать оба препарата в экспериментальных исследованиях для оценки фармакологических свойств вновь синтезируемых опиоидов.

По фармакокинетическим особенностям (достаточная энтеральная биодоступность и продолжительное действие) препарат близок к кодеину и гидрокодону. Препарат метаболизируется в печени с образованием нороксикодона и экскретируется почками. Период полувыведения оксикодона составляет 4—5 ч.

Оксикодон имеет фармакологический профиль, близкий к профилю морфина, но значительно уступает ему в активности и относится к слабым опиоидам. По силе болеутоляющего действия оксикодон примерно в 4 раза слабее гидрокодона.

Оксикодон широко используется в США и нередко комбинируется с НПВС, чаще всего с ацетаминофеном. В клинической практике применяется в качестве анальгетика, как противокашлевое средство не используется.

Несмотря на слабое болеутоляющее действие, оксикодон проявляет выраженные наркотенные свойства. Наряду с фентанилом, метадон и некоторыми другими опиоидами он значится во втором перечне (Schedule II) принятых в США Федеральных списков контролируемых наркотиков (U.S. Federal Schedules of Controlled Drugs, 2003).

Широкое распространение препаратов, содержащих оксикодон, и массовое злоупотребление ими отмечены в США в последнее десятилетие. В кругах потребителей наркотиков оксикодон получил пренебрежительное наименование «деревенский героин» («hillbilly heroin»).

Больные наркоманией употребляют препарат внутрь или интраназально. В 2000—2002 гг. в США оксикодоном злоупотребляло примерно 200 000 человек, многие из которых впоследствии перешли к употреблению героина [Brust J.C.M., 2004]. В эти же годы инспекторы FDA (U.S. Food and Drug Administration) зарегистрировали 464 случая смертельной передозировки оксикодона [Tough P., 2001].

Врач, рекомендовавший прием одного из препаратов оксикодона нескольким сотням своих пациентов, четверо из которых умерли в результате передозировки, был осужден в штате Флорида за неумышленное убийство и приговорен к тюремному заключению [Meier B., 2002].

Массовый характер злоупотребления оксикодоном в США, несколько сотен зарегистрированных случаев его летальной передозировки позволили назвать данный наркотический анальгетик «лекарственным препаратом с чудовищно дурной репутацией, как на уровне отдельных штатов, так и в национальном масштабе» [Burrow D.L. et al., 2003].

В России препараты, содержащие оксикодон, не применяются.

Гидроморфон

Гидроморфон (дигидроморфинон) относится к полусинтетическим производным фенантрена.

Достаточная энтеральная биодоступность позволяет назначать гидроморфон не только парентерально, но и внутрь.

Подобно морфину, гидроморфон интенсивно захватывается хорошо перфузируемыми органами с образованием тканевых депо, поэтому до 90 % дозы препарата исчезает из системного кровотока после внутривенного введения.

Период полувыведения гидроморфона составляет 2—3 ч, а продолжительность анальгезии и других фармакологических эффектов находятся в пределах 4—6 ч.

Препарат относится к сильным опиоидам и по фармакологическому профилю близок к морфину, но в 7—8 раз превосходит его по силе фармакологического действия. Эквивалентной дозой (по отношению к 10 мг морфинового стандарта) является 1,5 мг парентерально введенного гидроморфона. При употреблении внутрь болеутоляющее действие препарата примерно в 5 раз слабее, чем при внутримышечном введении.

Выраженность снотворно-седативного и эйфоризирующего эффектов сближает гидроморфон с героином.

По силе противокашлевого действия гидроморфон сопоставим с гидрокодомом, фентанилом и героином и превосходит большинство других опиоидов.

Гидроморфон характеризуется значительным наркогенным потенциалом, нередко подвергается немедицинскому употреблению и систематически обнаруживается в сфере незаконного оборота ПАВ. Данный препарат находится во втором по степени наркогенности перечне (Schedule II) принятых в США Федеральных списков контролируемых наркотиков (U.S. Federal Schedules of Controlled Drugs, 2003).

В 1987 г. в Вашингтоне был зарегистрирован внезапный рост числа случаев смертельной передозировки гидроморфона [Brust J.C.M., 2004]. В 2000 г. в Нью-Йорке были привлечены к уголовной ответственности врач и два провизора, организовавшие незаконный вывоз в штат Вирджиния больших количеств гидроморфона, «уличная» цена которого в этом штате в 10—20 раз выше, чем в Нью-Йорке [Sullivan J., 2000].

Описаны случаи развития зрительных галлюцинаций после употребления больших доз гидроморфона [Bivera E. et al., 1992; цит. по J.C.M. Brust, 2004].

В России гидроморфон не разрешен к клиническому применению.

Оксиморфон

Оксиморфон (дигидроксигидроморфинон) по химическому строению близок к гидроморфону и получается путем его гидроксирования в положении C14.

В отличие от гидрокодона, оксикодона и гидроморфона оксиморфон обладает невысокой энтеральной биодоступностью и преимущественно используется для парентерального (подкожного и внутримышечного) введения. Соотношение фармакологической активности при энтеральном и парентеральном введении оксиморфона расценивается как 1:6 [Beaver W.T. et al., 1977; цит. по Ф.М. Ферранте, 1998].

Оксиморфон метаболизируется в печени и преимущественно выводится почками. До 10 % введенного вещества элиминируется в неизмененном виде.

Период полувыведения оксиморфона составляет 2—3 ч, клинические эффекты (в первую очередь болеутоляющее действие) продолжают примерно вдвое дольше.

По фармакологической активности препарат в 10 раз превосходит морфин (1 мг парентерально введенного оксиморфона является эквивалентной дозой по отношению к 10 мг морфинового стандарта).

Выраженные наркотенные свойства сближают оксиморфон с другими полусинтетическими опиоидами. Препарат нередко подвергается немедицинскому употреблению (в том числе медицинскими работниками, имеющими доступ к наркотическим анальгетикам) и систематически обнаруживается в сфере незаконного оборота наркотиков в США.

Как и гидроморфон, оксиморфон приведен во втором по степени наркотенности перечне (Schedule II) принятых в США Федеральных списков контролируемых наркотиков (U.S. Federal Schedules of Controlled Drugs, 2003).

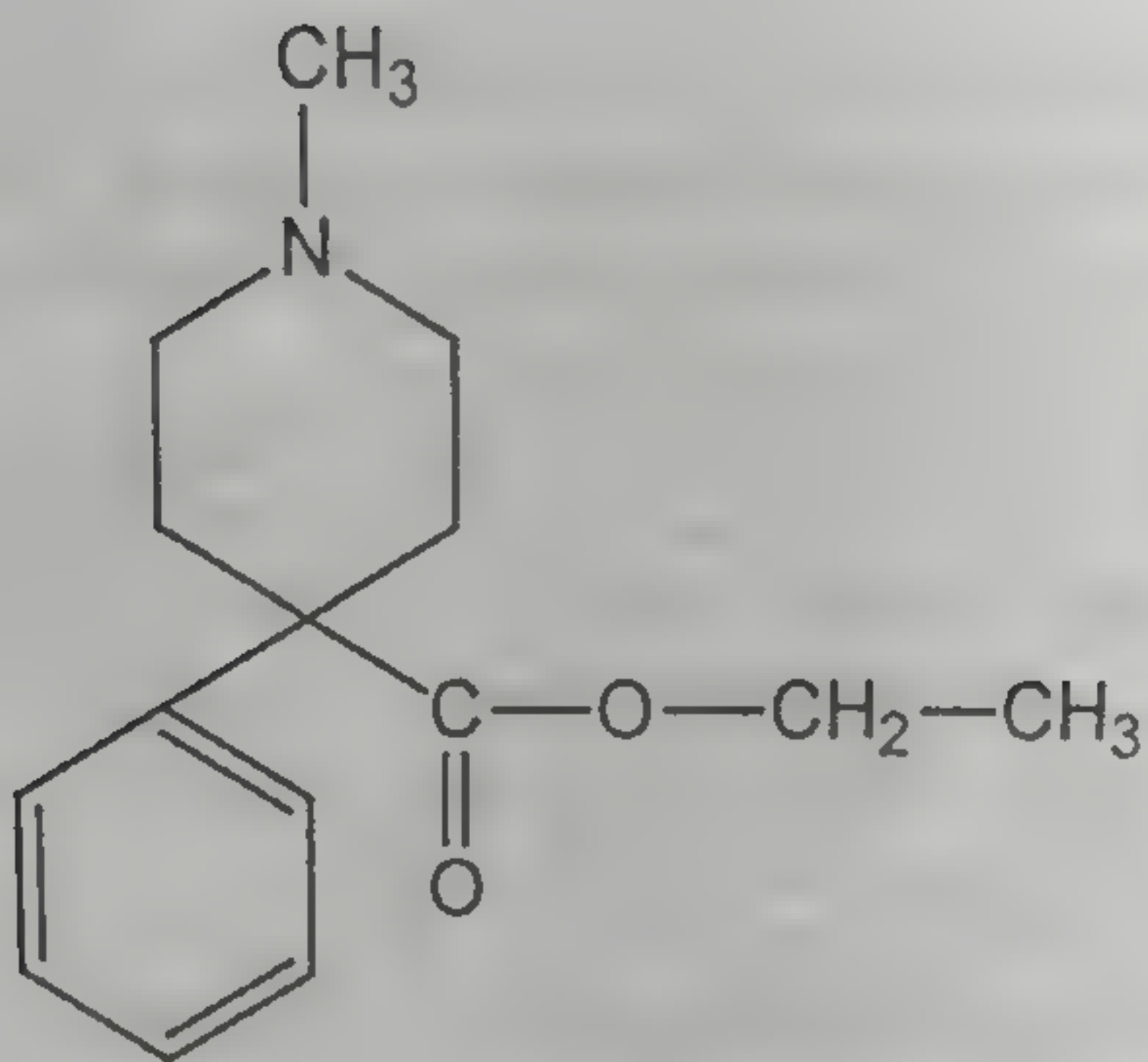
В российской клинической практике оксиморфон не используется.

Меперидин

Этот препарат является первым синтетическим агонистом опиоидных рецепторов и фармакологически близок к морфину, значительно уступая ему по силе болеутоляющего действия.

Меперидин относится к производным фенилпиперидина и служит основой для синтеза фентанила и его аналогов. Препарат обладает определенным структурным сходством с атропином, что отражается на некоторых его фармакологических свойствах (например, интоксикация меперидином в отличие от интоксикации морфином чаще сопровождается мидриазом, чем миозом).

Меперидин применяется в клинической практике с 1939 г. Как это случалось и с некоторыми другими опиоидами, препа-



Меперидин

рат сначала вызвал восторженные оценки врачей, поскольку тогда возникало впечатление, что при достаточном обезболивании он не обладает наркотическим потенциалом.

Энтеральная биодоступность меперидина находится в пределах 45—75 %, что позволяет назначать его внутрь. Максимальные плазменные концентрации меперидина отмечаются в среднем через 2 ч после перорального приема. До 55 % меперидина связывается с транспортными белками крови. При диспротеинемии, а также у пожилых лиц эта величина может увеличиваться, что повышает активность препарата и риск развития токсических реакций. Распределение меперидина в тканях замедлено по сравнению с морфином и гидрокодом. Кажущийся объем распределения препарата равен 4,5 л/кг. Период полувыведения препарата находится в пределах 3—5 ч. Меперидин полностью выводится из организма за 15—40 ч, однако в ряде случаев может обнаруживаться в биологических средах организма в течение 3 сут после приема.

Меперидин интенсивно метаболизируется в печени путем N-деметилирования с образованием нормеперидина и путем гидролиза с образованием меперидиновой кислоты. Нормеперидин также подвергается гидролизу с образованием нормеперидиновой кислоты. Нормеперидин обладает фармакологической активностью, оказывает возбуждающее действие на ЦНС, способен вызывать судороги и проявляет висцеротоксические свойства. Наличие нейротоксических и висцеротоксических эффектов неблагоприятным образом отличает меперидин от большинства опиоидов-агонистов.

С действием нормеперидина связывается развитие острой почечной недостаточности при лечении меперидином болевых синдромов [Seifert C.F., Kennedy S., 2004].

При снижении почечной функции выведение меперидина замедляется, и риск появления его токсических эффектов увеличивается.

Печеночно-клеточная недостаточность играет двойную роль в образовании и экскреции нормеперидина: с одной стороны, метаболизм исходного вещества может быть замедлен и нормеперидин будет образовываться в меньших количествах, с другой — снижается скорость выведения нормеперидина, что влечет за собой усиление его токсического действия.

Скорость элиминации меперидина определяется водородным показателем (рН) мочи и увеличивается при его сдвиге влево. У здоровых лиц клиренс меперидина равен $17,0 \pm 4,9$ мл·мин⁻¹·кг⁻¹.

Меперидин является слабым агонистом μ -рецепторов и проявляет типичные для своей фармакологической группы свойства, включая седативное, снотворное и обезболивающее. Эквивалентная доза препарата по отношению к морфиновому стандарту составляет 75 мг при парентеральном введении.

Супрессия дыхательных центров, вызванная действием меперидина, сравнима с респираторными эффектами морфина, но менее продолжительна. Препарат оказывает слабое (сравнимое с таковым у пентазоцина) противокашлевое действие.

Существенного влияния на гемодинамику меперидин в анальгетических дозах не оказывает. В отличие от морфина меперидин не обладает отрицательным хронотропным влиянием на миокард. В больших дозах меперидин снижает сократительную способность миокарда и способствует уменьшению величины ударного объема при одновременном повышении давления наполнения. В отличие от других μ -агонистов меперидин почти не влияет на гладкую мускулатуру кишечника, желчных протоков и мочевыводящих путей.

Меперидин используется для купирования умеренных и сильных болей и применяется самостоятельно или в комбинации с другими лекарственными средствами в предоперационном периоде, главным образом в акушерской практике. Кроме того, препарат используется для купирования отека легких и в комплексном лечении острого инфаркта миокарда. Меперидин рассматривается в качестве средства выбора для купирования почечной колики.

В настоящее время ведутся дискуссии об ограничении применения меперидина в лечении болевых синдромов и поиске более безопасной альтернативы данному препарату в связи с достаточно высокой частотой побочных реакций и осложнений терапии [Seifert C.F., Kennedy S., 2004].

Наркогенные свойства меперидина достаточно выражены и превосходят соответствующие показатели у кодеина, налбуфина и пентазоцина, уступая наркогенным потенциалам героина, метадона, фентанила и морфина.

Злоупотребление меперидином главным образом отмечается у медицинских работников, имеющих доступ к препарату.

В США меперидин внесен во второй по степени наркогенности перечень (Schedule II) Федеральных списков контролируемых наркотиков (U.S. Federal Schedules of Controlled Drugs, 2003).

Синдром отмены меперидина у зависимых лиц имеет некоторые особенности, отличающие его от состояний отмены при злоупотреблении другими опиоидами: в его структуре могут отсутствовать мидриаз, диарея, тошнота и рвота при относительном преобладании психопатологической и неврологической симптоматики.

Тримеперидин

Близким к меперидину является тримеперидин (промедол), применяющийся в российской клинической практике.

Подобно меперидину, тримеперидин обладает достаточной биодоступностью после приема внутрь.

Препарат относится к опиоидам с умеренной активностью. Болеутоляющее действие у тримеперидина в 2—4 раза слабее, чем у морфина [Харкевич Д.А., 1999].

По влиянию на гладкую мускулатуру внутренних органов препарат занимает промежуточное положение между морфином и меперидином, повышая тонус гладких мышц кишечника и желчных протоков и снижая тонус мускулатуры мочеточников и бронхов.

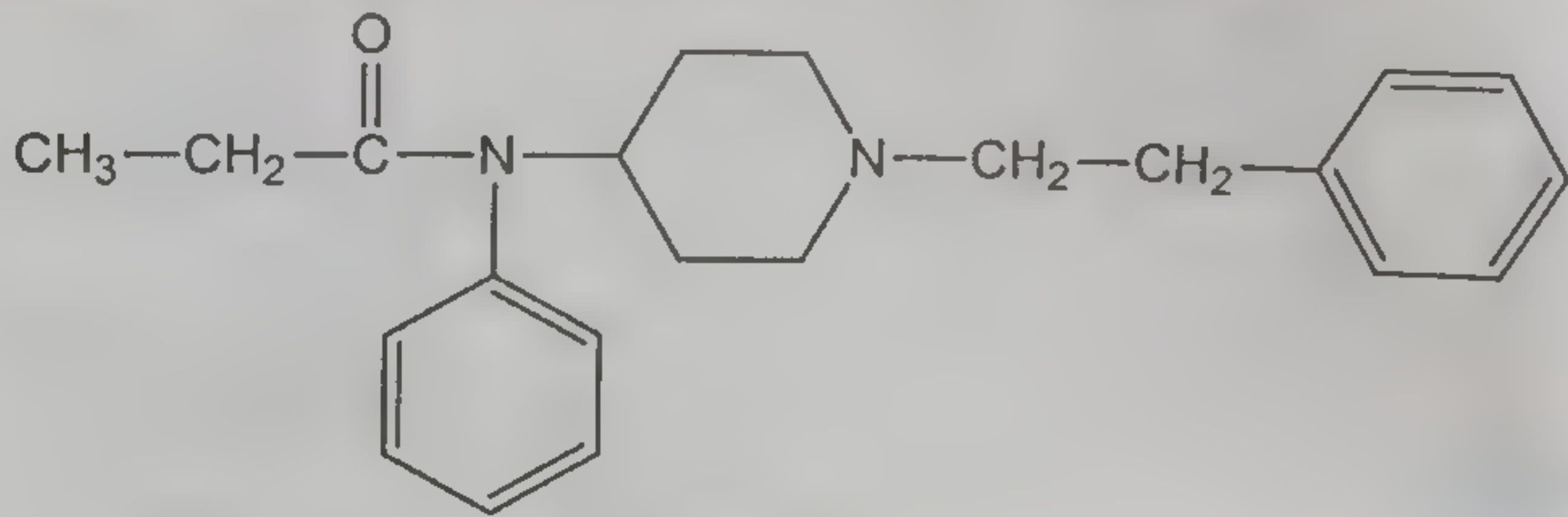
Основное клиническое применение тримеперидин находит в качестве наркотического анальгетика в хирургической клинике.

Тримеперидин обладает умеренными наркогенными свойствами, уступая морфину, героину и метадону и превосходя кодеин.

Наряду с другими официальными опиоидами тримеперидин нередко становится объектом злоупотребления в среде медицинских работников, а также перераспределяется в сферу незаконного оборота ПАВ.

Фентанил

Фентанил относится к короткодействующим синтетическим производным фенилпиперидина.



Фентанил

Препарат обладает низкой (не более 32 %) биодоступностью после приема внутрь, поэтому используется только парентерально.

Фентанил проявляет более выраженные, чем у морфина, липофильные свойства, в связи с чем быстро преодолевает гематоэнцефалический барьер. С этим связаны высокая скорость развития центральных фармакологических эффектов и высокая величина наркогенного потенциала фентанила.

Препарат на 80 % связывается с альбуминами плазмы и быстро распределяется в тканях, в первую очередь в органах с интенсивным кровоснабжением. Кажущийся объем распределения фентанила составляет 4 л/кг.

Фентанил интенсивно метаболизируется и элиминируется, в связи с чем при введении и высвобождении из тканевых депо его плазменная концентрация быстро снижается. Многократное введение препарата приводит к насыщению тканевых (в первую очередь жировых и мышечных) депо и уменьшает скорость снижения его плазменной концентрации.

Препарат подвергается биотрансформации в печени путем деалкилирования и амидного гидролиза с образованием фармакологически неактивных норфентанила и деспропионилнорфентанила, экскретируемых с мочой и желчью.

Период полувыведения в среднем составляет 3,7 ч. Продолжительная элиминация препарата не соответствует кратковременности его фармакологического действия и объясняется высокой липофильностью и депонированием в тканях. Клиренс фентанила равен $13,0 \pm 2,0$ мл·мин⁻¹·кг⁻¹ (его величина может снижаться у пожилых лиц, но не изменяется при заболеваниях печени). До 8 % фентанила выводится в неизмененном виде.

Фентанил оказывает очень мощное опиоидное действие. Его болеутоляющий эффект, по разным оценкам, в 75—125 раз превосходит таковой морфина. Продолжительность обезболивания, развивающегося под действием фентанила, составляет 15—60 мин.

По величине седативного и снотворного действия (при назначении в анальгетических дозах) фентанил уступает многим опиоидам, в том числе пентазоцину и налбуфину.

Фентанил обладает выраженной противокашлевой активностью, соответствуя по этому показателю героину, гидрокодону и гидроморфону и превосходя морфин, метадон, меперидин, пентазоцин и кодеин.

Подобно другим опиоидам, фентанил снижает частоту сердечных сокращений (ЧСС) и системное АД.

В отличие от морфина, героина и кодеина фентанил не вызывает массивного высвобождения гистамина в кровь.

Препарат широко применяется в анестезиологии (так же, как и его производные с еще более укороченным периодом действия — *алфентанил*, *суфентанил* и *ремифентанил*), преимущественно в предоперационном периоде для непродолжительной анестезии и послеоперационного обезболивания. В комбинации с дропериолом препарат используется для проведения нейролептанальгезии.

По величине наркогенного потенциала фентанил уступает героину и оксиморфону, эквивалентен метадону и превосходит все остальные опиоиды, в том числе морфин.

Фентанил и его производные обладают очень небольшой терапевтической широтой (диапазон между дозой, достаточной для обезболивания или психотропного действия, и летальной дозой крайне невелик), что обуславливает высокий риск смертельной передозировки при немедицинском употреблении.

Проблема передозировки фентанила (а также его аналогов, о которых говорится ниже) усугубляется тем, что в связи с крайне малыми величинами принятых доз наркотик не определяется в биологических средах организма рутинными методами идентификации.

Злоупотребление фентанилом в среде врачей-анестезиологов и медицинских сестер представляет одну из серьезных проблем здравоохранения США и служит предметом постоянной обеспокоенности больничной администрации, особенно после нашумевшего случая смертельной передозировки препарата у подававшего надежды ординатора нью-йоркской больницы Белльвью (Bellevue Hospital) в 1995 г.

Фентанил занимает одно из первых мест во втором по степени наркогенности перечне (Schedule II) принятых в США Федеральных списков контролируемых наркотиков (U.S. Federal Schedules of Controlled Drugs, 2003).

Фентанил сравнительно редко попадает в сферу незаконного оборота наркотиков, однако его молекула служит основой для синтеза и незаконного производства опиоидов с очень высокими наркогенными свойствами. Химическое производство высоконаркогенных производных фентанила не требует сложных технологий и больших затрат. Так, химикаты и химическое оборудование с приблизительной стоимостью в 200 долларов США позволяет получить «уличные» наркотики стоимостью до 2 млн долларов [La Barbera M., Wolfe T., 1983].

Предполагается существование более 1400 потенциальных аналогов фентанила, по крайней мере 10 из которых, в сотни и тысячи раз превосходящие морфин по силе опиоидного действия, присутствуют в сфере незаконного оборота наркотиков в США [Carroll F.L. et al., 1990; цит. по J.C.M. Brust, 2004].

Одним из синтетических опиоидов, специально изготавливаемых с целью продажи на рынке незаконного оборота наркотиков и не имеющих медицинского применения, является α -метилфентанил («белый китаец», «china white»).

Это вещество впервые зарегистрировано в сфере незаконного оборота ПАВ в 1974 г. Наркогенный потенциал α -метилфентанила в 600 раз превосходит соответствующий показатель у героина [Zirgyn T., 1986]. Примеси, содержащиеся в этом наркотике, позволяют предполагать, что в ряде случаев он получается не на основе модифицированных источников фентанила, а синтезируется de novo квалифицированными в данной области специалистами [Winger G., 1992].

Мощное супрессивное действие α -метилфентанила, сочетающееся с малой терапевтической широтой, создает очень высокий риск летальной передозировки при его употреблении.

В соответствии с устными сообщениями Е.М. Крупицкого (2004) и О.Л. Шмидта (2004), вспышки случаев летальной передозировки наркотиков были отмечены в последние годы в нескольких поселках Ленинградской и Мурманской областей. Точечная локализация и «залповый» характер отмеченных вспышек позволяют предполагать, что причиной этих смертей послужил α -метилфентанил или другое, близкое к нему по свойствам, производное фентанила. Точная лабораторная идентификация наркотика в подобных случаях весьма затруднена в связи с крайне малыми количествами активного вещества, вызвавшего смерть.

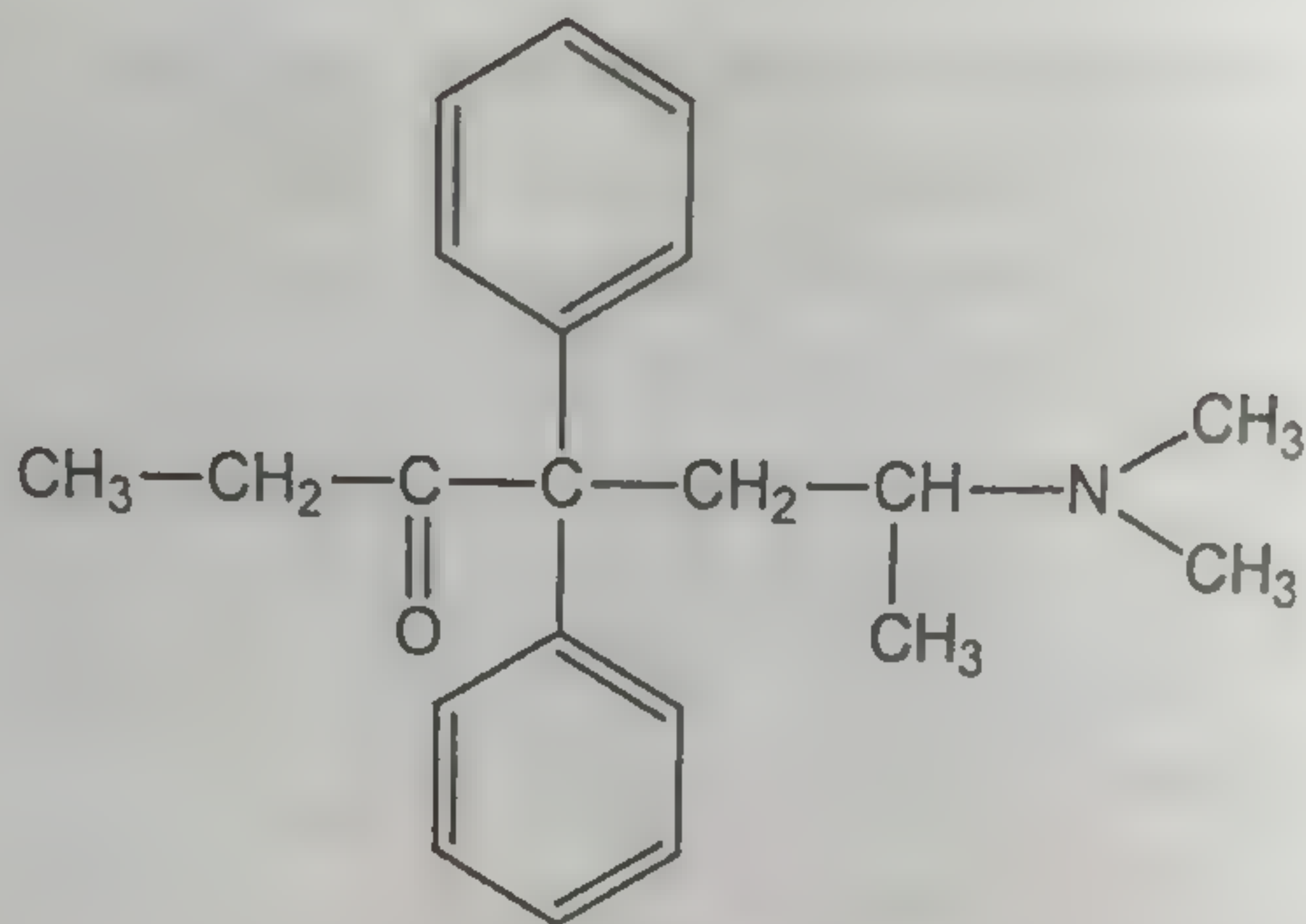
Другим примером подобного рода вещества (синтетическое производное фентанила, специально предназначенное для распределения в сфере незаконного оборота наркотиков) является *триметилфентанил*, часто обнаруживаемый в последнее десятилетие на рынке запрещенных наркотиков в России и сопредельных странах.

Метадон

Особое место среди опиоидов занимает метадон, являющийся вторым (после меперидина) синтетическим наркотиком.

Метадон был впервые получен в Германии в 1944 г. и тогда получил название «долофин» в честь Адольфа Гитлера. Подобно меперидину, метадон был синтезирован в поиске опиоидных анальгетиков, не обладающих наркогенными свойствами, однако, как это неоднократно случалось в истории фармакологии, связанные с этим поиском ожидания не оправдались. После Второй мировой войны разработки по синтезу метадона оказались в распоряжении союзных войск, и в 1964 г. препарат был предложен для заместительной терапии героиновой зависимости в США.

Метадон относится к производным дифенилгептана. Благодаря особенностям пространственной конфигурации молекула метадона имеет сходство с псевдопиперидиновым кольцом (что, по-видимому, лежит в основе его опиоидной активности).



Метадон

Подобно кодеину, метадон обладает достаточно высокой (до 90 %) биодоступностью после приема внутрь, что позволяет избегать инъекций и создает определенное преимущество метадона перед многими другими опиоидами.

Другое преимущество метадона по сравнению с морфином и другими короткодействующими наркотическими анальгетиками заключается в замедленной элиминации. Период полувыведения метадона находится в пределах 14—30 ч и при систематическом употреблении в среднем составляет 22 ч, тогда как у морфина эта величина близка к 1,9 ч. Это обусловлено сравнительно высокой для опиоидов (89 %) степенью связывания метадона с транспортными белками крови и интенсивным захватом препарата тканями. Замедленная элиминация метадона дает возможность назначать препарат в клинической практике 1 раз в день, что позволяет считать метадон оптимальным средством для лечения хронических болей и одним из средств выбора в заместительной терапии героиновой зависимости. С другой стороны, отмеченная особенность фармакокинетики обуславливает затяжной характер острых абстинентных состояний у лиц с зависимостью от метадона и повышает риск смертельной передозировки при его немедицинском употреблении.

В крови метадон обнаруживается через 30 мин после приема внутрь. Максимальные плазменные концентрации достигаются в среднем через 3 ч. Кажущийся объем распределения вещества составляет 3,8 л/кг. Тканевая абсорбция носит обратимый характер, и клинические эффекты препарата могут не коррелировать с его концентрацией в крови. Повторный прием метадона приводит к физической кумуляции, а также к кумуляции его эффектов.

Метадон активно метаболизируется в клетках печени в основном путем N-метилирования и циклизации. Фармакологически неактивные метаболиты вместе с небольшим коли-

чеством неизмененного метадона выводятся с мочой и желчью.

Соотношение фармакологической эффективности метадона при энтеральном и парентеральном приеме оценивается как 1:2.

Левовращающий изомер метадона в 8—50 раз активнее правовращающего. Используемый в клинической практике метадон обычно представляет собой рацемическую смесь, содержащую оба изомера, причем клинические эффекты препарата в основном (если не полностью) определяются активностью l-изомера [Еар С.В. et al., 1999].

В экспериментах *in vitro* с использованием гомогенатов мозга крыс показано, что концентрации l-изомера, необходимые для 50 % связывания [3H]-налоксона, в 10 раз меньше необходимых концентраций d-изомера [Pert C.B., Snyder S.H., 1973]. Опыты с добровольцами продемонстрировали, что прием внутрь 7,5 мг d-метадона практически не отличается по воздействию на дыхательную и зрачковую функции от введения плацебо, в то время как прием l-метадона в той же дозе или d,l-метадона (рацемата) в дозе 15 мг вызывает интенсивную респираторную и зрачковую реакцию [Olsen G.D. et al., 1977].

Клиренс метадона составляет $1,4 \pm 0,5$ мл·мин⁻¹·кг⁻¹. Этот показатель обратно пропорционален величине рН мочи, благодаря чему увеличение кислых валентностей крови (например, при поступлении в организм аскорбиновой и других органических кислот) способствует ускоренной почечной экскреции метадона и его метаболитов.

Метадон обладает выраженной агонистической активностью в отношении μ -рецепторов. Несмотря на значительные структурные различия между метадоном и морфином, эти препараты имеют практически идентичные фармакологические профили. Отличительной особенностью метадона является продолжительное действие; миоз, респираторная супрессия, повышение тонуса гладкой мускулатуры, подавление кишечной перистальтики, а в некоторых случаях и снотворно-седативные эффекты препарата сохраняются в течение суток и более (период полувыведения метадона находится в пределах 14—30 ч).

Снотворное действие метадона выражено слабее, чем у героина, гидроморфона, меперидина, морфина, пентазоцина и налбуфина, и сильнее, чем у кодеина и фентанила. По силе противокашлевого действия метадон уступает фентанилу, героину, гидрокодону и гидроморфону и превосходит остальные официальные опиоиды.

Метадон находит применение в анестезиологии и некоторыми авторами рассматривается в качестве оптимального анальгетика для лечения хронических болей [Hansen J. et al.,

1982; Ventafridda V. et al., 1986; цит. по Ф.М. Ферранте, 1998].

Основное предназначение метадона в США и во многих других странах — заместительная терапия героиновой зависимости (вопросы поддерживающей терапии метадон и другими официальными опиоидами рассматриваются в главе 8).

Метадон обладает весьма выраженными наркогенными свойствами (уступая в этом отношении лишь героину и оксиморфону и считаясь эквивалентным фентанилу) и систематически перераспределяется в сферу незаконного оборота ПАВ. Метадон внесен во второй по степени наркогенности перечень (Schedule II) принятых в США Федеральных списков контролируемых наркотиков (U.S. Federal Schedules of Controlled Drugs, 2003).

Злоупотребление метадонном характерно для участников метадоновых программ, получающих препарат в контролируемых ограниченных дозах, но стремящихся достичь состояния наркотического опьянения с помощью дополнительных количеств вещества. Реже метадон имеет самостоятельное субъективное значение для лиц, злоупотребляющих ПАВ, в качестве альтернативы кустарным опиоидам.

Нередко бывает, что при немедицинском употреблении таблетки метадона, предназначенные для приема внутрь, измельчаются, и полученный порошок больные принимают путем ингаляции либо (после приготовления водного раствора) вводят внутривенно.

В 1973 г. в Нью-Йорке количество смертей, обусловленных немедицинским употреблением метадона, превысило количество случаев летальной передозировки героина [O'Brien R. et al., 1999].

В конце 90-х годов XX в. метадон приобрел необычайную популярность в США в качестве анальгетика, что негативным образом отразилось на состоянии американского рынка незаконного оборота ПАВ.

Другой причиной увеличения незаконного оборота метадона послужил рост числа больных героиновой наркоманией, повлекший за собой еще большее, чем прежде, распространение программ лечения метадонном. Вследствие высокой частоты злоупотребления и значительного прироста незаконного оборота нелегальный метадон стал обнаруживаться не только в мегаполисах, но и в глухих сельских районах Америки, таких как Аппалачи или штат Мэн [Brust J.C.M., 2004].

В штате Северная Каролина количество смертей, обусловленных немедицинским употреблением метадона, возросло с 7 в 1997 г. до 58 в 2001 г. В штате Флорида в 2000 г. было зарегистрировано 209 случаев, в 2001 г. — 357 случаев, а за первые 6 мес 2002 г. — 254 случая летальной передозировки метадона [Brust J.C.M., 2004].

Высокий риск развития токсических реакций и передозировки метадона определяется его способностью кумулировать в организме. Как и при злоупотреблении героином, передозировка метадона нередко развивается при интоксикации этим наркотиком в сочетании с производными бензодиазепина, а также с алкоголем [Corkery J.M. et al., 2004].

Собственный опыт авторов, накопленный в ходе клинического наблюдения участников метадоновых программ, показал, что синдром отмены метадона имеет затяжное и непредсказуемое течение с многократной сменой фаз удовлетворительного самочувствия и ухудшения психофизического состояния больных и относительно высокой резистентностью к действию лекарственных препаратов [Сиволап Ю.П. и др., 2003].

Считается, что пик абстинентных проявлений при зависимости от метадона приходится на 3—8-й день отмены наркотика, однако в ряде случаев тягостные симптомы отвыкания отмечаются на протяжении 3 нед и более [Сиволап Ю.П. и др., 2003; Kleber H.D., 2000; Kosten T.R., O'Connor P.G., 2003].

Метадон запрещен к применению в России, однако в последние годы ведутся активные дискуссии о целесообразности внедрения метадоновых программ в отечественную клиническую практику.

Интересно отметить, что сторонники использования метадона в лечении наркомании одновременно являются и сторонниками легализации марихуаны, проявляя, таким образом, свою приверженность принципам наркотолерантности¹.

В последнее десятилетие в России в сфере незаконного оборота ПАВ появились кустарные синтетические опиоиды, выдаваемые за метадон и проявляющие метадоноподобную активность. В большинстве наблюдавшихся нами случаев зависимость от этих веществ формировалась тогда, когда больные наркоманией пытались преодолеть с их помощью зависимость от других «уличных» опиоидов, чаще всего от ацетилированных препаратов опия или от героина. Однако наряду с этим отмечались случаи целенаправленного перехода больных к метадоноподобным наркотикам от других запрещенных опиоидов в связи с более высокой продолжительностью действия метадоноподобных веществ и возможностью более редкого их употребления (1 раз в день или даже в 2—3 дня).

Систематическая интоксикация метадоноподобными веществами имеет особые клинические проявления, в частности, у больных нередко развиваются периферические отеки, что, возможно, связано с электролитными нарушениями. Синдром отмены кустарных метадоноподобных веществ, как и синдром отмены метадона, имеет затяжной и недостаточно предсказуемый характер. Кроме того, течение синдрома от-

¹ Более подробно эти вопросы рассматриваются в главе 7.

мены этих веществ чаще, чем синдром отмены героина, осложняется развитием острых психозов [Сиволоп Ю.П., 2004].

LAAM

LAAM, или L-альфа-ацетилметадол (лево-альфа-ацетилметадол, левометадила ацетат), является производным метадона и применяется в качестве его альтернативы в программах заместительной терапии опиоидной зависимости. Как это нередко случалось при получении других официальных опиоидов, LAAM был синтезирован в поиске эффективных анальгетиков с умеренными наркотическими свойствами [Eddy N.B. et al., 1952]. Препарат был допущен FDA к клиническому применению в США в 1993 г. после 20 лет предварительных испытаний.

Подобно метадону и в отличие от морфина, LAAM обладает хорошей энтеральной биодоступностью, что позволяет назначать его внутрь.

Особенностью LAAM является еще более продолжительный, чем у метадона, и достаточно вариабельный период полувыведения. Препарат способен предотвращать появление симптомов отмены в диапазоне от 48 до 72 ч, что позволяет назначать его больным наркоманией 3 раза в неделю. Сложность фармакокинетических характеристик LAAM объясняется тем, что в процессе его биотрансформации образуется два фармакологически активных метаболита — нор-LAAM и ди-нор-LAAM, каждый из которых оказывает более мощное опиоидное действие и характеризуется большей величиной периода полувыведения, чем исходное вещество [Billings R.E. et al., 1974].

Болеутоляющий и другие опиоидные эффекты препарата развиваются через 90 мин после перорального приема, а пик плазменной концентрации достигается через 4 ч. Парентеральное введение препарата парадоксальным образом увеличивает фармакокинетические характеристики LAAM: начальные эффекты проявляются через 4–6 ч, а максимальное действие отмечается спустя 12–16 ч после инъекции [Blaine J.D. et al., 1981]. Отмеченное различие в темпах развития фармакологического действия обусловлено первоначальной инактивацией препарата при парентеральном введении с последующим постепенным накоплением активных метаболитов в плазме крови [Bigelow G.E., Preston K.L., 2000]. При систематическом употреблении LAAM (в рамках заместительной терапии героиновой зависимости) стабильные плазменные концентрации препарата отмечаются через 2–3 нед после первого приема [Blaine J.D. et al., 1981].

LAAM является агонистом μ -рецепторов и в фармакодинамическом отношении практически идентичен метадону, про-

являя типичные опиоидные эффекты: болеутоляющее действие, эйфорию, угнетение внешнего дыхания, миоз, подавление кишечной моторики. У лиц с опиоидной зависимостью препарат устраняет проявления синдрома отмены. Абстинентный синдром, развивающийся при отмене LAAM у зависимых от него лиц, идентичен таковому при отмене метадона, но имеет еще более отсроченное начало.

Основным предназначением LAAM является заместительная терапия опиоидной зависимости.

Наркогенные свойства LAAM несколько уступают таковым метадона. Препарат несколько реже, чем метадон, подвергается немедицинскому употреблению (что, очевидно, объясняется отсроченным началом его наркотического действия) и соответственно реже обнаруживается в сфере незаконного оборота ПАВ.

Наркогенные свойства LAAM определяют его место во втором перечне (Schedule II) принятых в США Федеральных списков контролируемых наркотиков (U.S. Federal Schedules of Controlled Drugs, 2003).

Как и метадон, LAAM не используется в российской клинической практике, и законодательная база для его применения отсутствует.

Пропоксифен

Пропоксифен является производным дифенилгептана и химически близок к метадону. Препарат появился на американском рынке лекарственных препаратов в 1957 г. и вначале позиционировался в качестве аналога кодеина, не имеющего существенных побочных эффектов.

Пропоксифен назначается только внутрь. Энтеральная биодоступность пропоксифена подвержена значительным колебаниям и составляет 30—70 %. В печени пропоксифен подвергается деметилированию с образованием фармакологически активного норпропоксифена. Последний подвергается конъюгации с глюкуроновой кислотой и затем экскретируется почками. Период полувыведения пропоксифена составляет 6—12 ч, норпропоксифена — 18—30 ч, в связи с чем при повторном приеме препарата плазменная концентрация метаболита может в 4 раза превышать концентрацию исходного вещества.

Фармакологические эффекты пропоксифена развиваются через 1—2 ч после приема, достигают максимального выражения через 2—2,5 ч и сохраняются в течение 3—6 ч.

Препарат обладает умеренной μ -агонистической активностью и относится к слабым опиоидам. Считается, что по силе обезболивающего действия пропоксифен сопоставим с аспирином.

Болеутоляющей активностью обладает только правовращающий изомер пропоксифена. Незначительное противокашле-

вое действие, напротив, оказывает исключительно левовращающий изомер.

Высокие дозы пропоксифена могут вызывать помрачение сознания, галлюцинаторный синдром и судорожные припадки.

Основное предназначение пропоксифена — лечение хронических болевых синдромов. Кроме того, препарат используется для смягчения синдрома отмены героина в рамках стратегии краткосрочной заместительной терапии опиоидной зависимости. В связи со слабой μ -опиоидной активностью пропоксифен не может рассматриваться в качестве альтернативы метадону и другим официальным опиоидам, используемым в длительной заместительной терапии.

Умеренной опиоидной активности препарата соответствует относительно невысокий наркогенный потенциал пропоксифена. Несмотря на это, пропоксифен нередко подвергается немедицинскому употреблению в тех странах, где он разрешен к применению.

Чаще всего зависимость от пропоксифена развивается у лиц, принимающих его в связи с хроническими болями [Wall R. et al., 1980]. Отмечены случаи злоупотребления пропоксифеном в медицинской среде.

В США ежегодно выписывается примерно 2 млн рецептов на пропоксифен, и в этой стране он относится к наиболее часто употребляемым наркотическим анальгетикам. Обычно пропоксифен выпускается в комбинации с аспирином и другими НПВС.

В связи с высокой частотой немедицинского потребления пропоксифен внесен в четвертый по степени наркогенности перечень (Schedule IV) принятых в США Федеральных списков контролируемых наркотиков (U.S. Federal Schedules of Controlled Drugs, 2003).

Потребители наркотиков нередко вводят внутривенно растолченные и растворенные в воде таблетки, предназначенные для приема внутрь [Chambers C.D., Taylor W.J.R., 1971]. Несмотря на слабую опиоидную активность, пропоксифен (особенно в сочетании с транквилизаторами или алкоголем) может вызывать смертельную передозировку. В США пропоксифен и его метаболиты (обычно в сочетании с другими ПАВ) являются нередкой находкой при судебно-токсикологическом исследовании биологических сред лиц, погибших от передозировки наркотиков [Finkle B.S. et al., 1981; Litman R.E. et al., 1983; цит. по J.C.M. Brust, 2004]. Угнетение сердечной деятельности и отек легких, вызванные передозировкой пропоксифена, характеризуются устойчивостью к антидотному действию налоксона [Reisine T., Pasternak G., 1996; O'Brien R. et al., 1999].

В России препараты, содержащие пропоксифен, не применяются.

К опиоидам-агонистам относится также *лоперамид* (имодинум), обладающий сродством к периферическим опиоидным рецепторам и избирательно подавляющий кишечную перистальтику. Препарат используется для лечения диареи различной этиологии. Лоперамид практически не всасывается из кишечника и не преодолевает гематоэнцефалический барьер; после приема не оказывает центрального действия и не обладает наркогенными свойствами. Препарат плохо растворяется в воде, и случаи его парентерального немедицинского употребления неизвестны. Способность лоперамида устранять диарею и отсутствие наркогенных свойств позволяют считать этот препарат пригодным для симптоматической терапии (в комбинации с другими лекарственными средствами) синдрома отмены опиоидов.

Трамадол

С определенными оговорками к опиоидам относят трамадол (трамал), одновременно обладающий свойствами наркотического и ненаркотического анальгетика.

Трамадол хорошо всасывается из кишечника, его энтеральная биодоступность превышает 65 %. Болеутоляющее действие развивается через 40—60 мин после приема внутрь, максимальная плазменная концентрация препарата отмечается через 2 ч. При внутривенном введении препарата обезболивающие эффекты развиваются в течение 5—10 мин. Общая продолжительность анальгезии может достигать 5—6 ч.

Трамадол метаболизируется печенью путем N- и O-метилирования с образованием по меньшей мере одного активного метаболита. Конъюгированные метаболиты выводятся почками. Темпы элиминации определяются степенью сохранности почечной функции.

Препарат является лигандом опиоидных рецепторов μ -, κ - и δ -типов со смешанной активностью. Кроме того, показана слабая способность трамадола к подавлению обратного нейронального захвата норадреналина и серотонина на спинальном уровне (возможно, этим свойством отчасти объясняется подкрепляющее действие трамадола и легкость формирования зависимости от него у предрасположенных лиц).

Благодаря μ -агонистическому действию трамадол вызывает типичные для опиоидов центральные фармакологические эффекты: анальгезию, снотворно-седативное действие и эйфорию. По силе болеутоляющего и психотропного действия трамадол значительно уступает морфину.

Воздействие препарата на гемодинамику, функцию внешнего дыхания и кишечную моторику при использовании его в анальгетических дозах невелико.

Трамадол используется для купирования болей средней и малой интенсивности. Кроме того, существует практика использования трамадола в лечении героиновой зависимости.

Наркогенные свойства трамадола расцениваются как умеренные, однако препарат имеет определенную притягательность для больных наркоманией и в России является одним из официальных опиоидов, наиболее часто перераспределяющихся в сферу незаконного оборота ПАВ. Отмечены также многочисленные случаи немедицинского употребления трамадола в Германии, Франции и Китае [Liu Z.M. et al., 1999; Aknine X. et al., 2000].

Некоторые больные опийной наркоманией предпринимают самостоятельные попытки преодолеть зависимость от героина путем замены его на трамадол, причем последний используется как самостоятельно, так и (чаще) в сочетании с производными бензодиазепина. Примечательно, что больные наркоманией предпочитают пероральные лекарственные формы трамадола (таблетки и капсулы) парентеральным (ампулам). Как и при попытках самостоятельного применения других опиоидов для облегчения отвыкания от героина, употребление трамадола быстро приводит к формированию вторичной зависимости от него. В большинстве случаев больные наркоманией после употребления трамадола возобновляют употребление героина или других «уличных» наркотиков. Известны также случаи первичной (без предшествующего злоупотребления другими опиоидами) зависимости от трамадола. Отмена трамадола у зависимых лиц приводит к развитию типичных проявлений опиоидного абстинентного синдрома.

Трамадол занимает шестое место в специальном списке ВОЗ, состоящем из всех лекарственных средств, среди побочных эффектов которых отмечена способность вызывать зависимость.

2.2. Частичные опиоидные агонисты и препараты смешанного (агонист-антагонистического) действия

Характерной особенностью препаратов этой группы является неполное агонистическое действие на опиоидные рецепторы. Как видно из рис. 1, кривая доза — эффект у частичных агонистов имеет более пологий в сравнении с агонистами вид. Это означает, что полному (максимальному) фармакологическому действию опиоидов-агонистов соответствует неполное (субмаксимальное) действие частичных агонистов.

При одновременном введении частичные агонисты ослабляют фармакологическое действие полных опиоидных агонистов (в том числе угнетение дыхания).

Опиоиды смешанного типа действия оказывают различное влияние (как агонистическое, так и антагонистическое) на

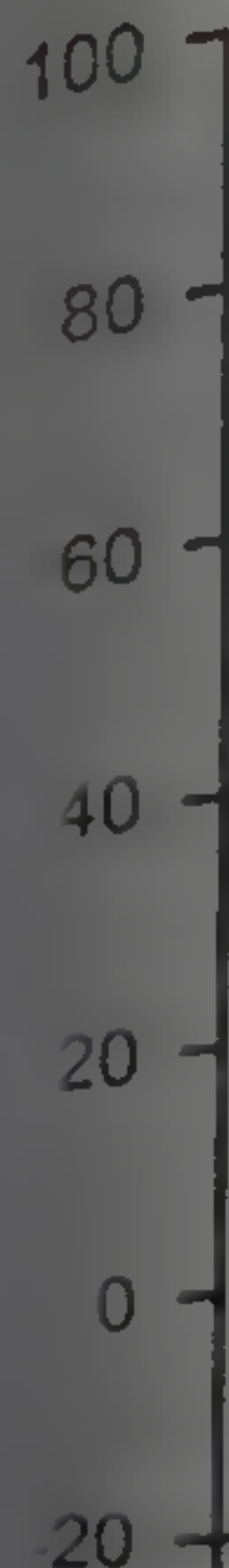


Рис. 1.
1 — ант
По оси

отдельны
сты-анта
зия, снот
морфину
потоотдел
артерии
Общим с
зываемый
превышен
фармакол
прессии
стов-анта
жением
далее не
этой груп
опиоидны
значения
онной хи
«Потол
зировки с
ет их без
морфином

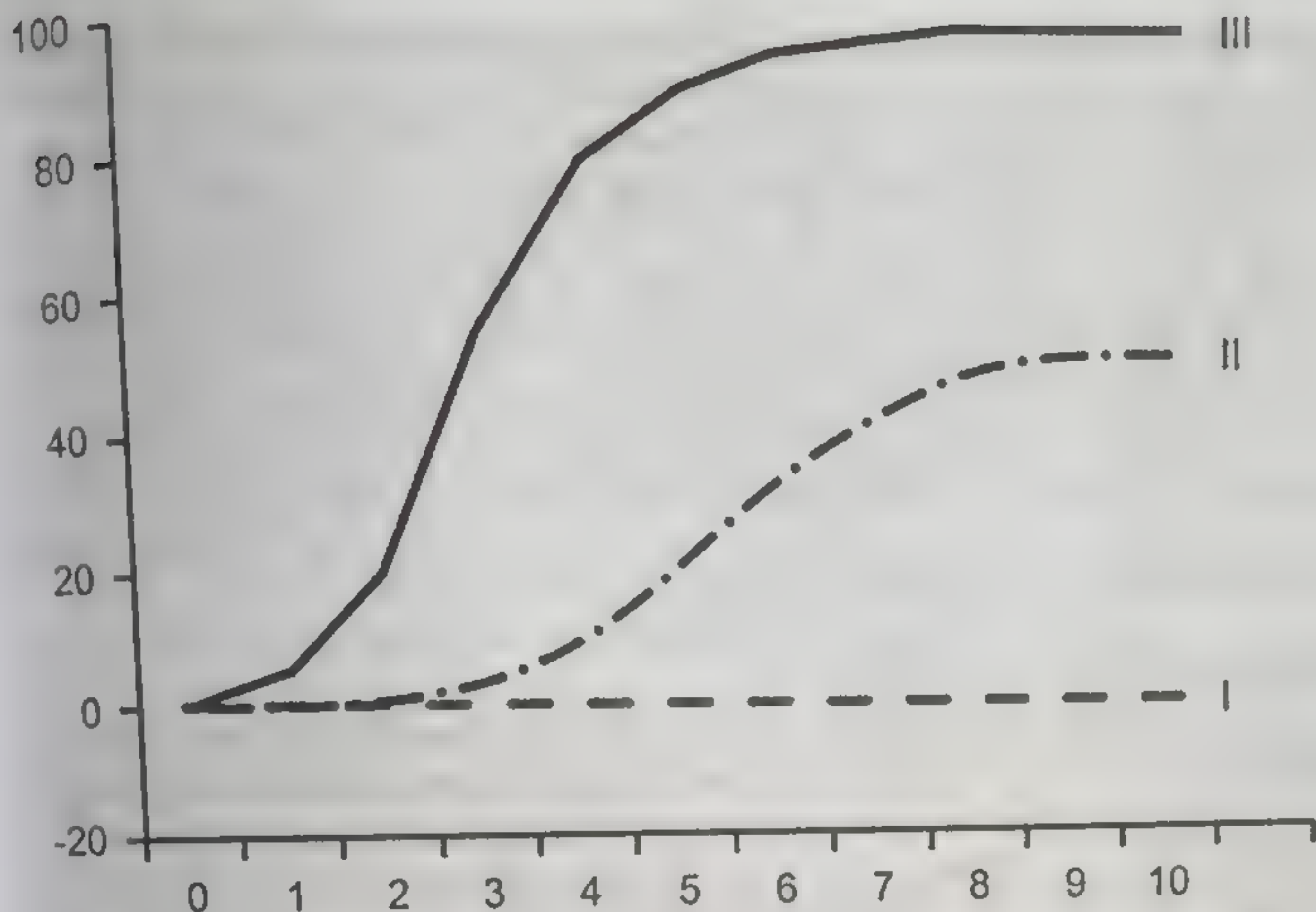


Рис. 1. Агонистические эффекты различных типов опиоидов. I — антагонист; II — частичный агонист; III — полный агонист. По оси абсцисс — условные дозы препаратов; по оси ординат — выраженность агонистического эффекта, %.

отдельные типы опиоидных рецепторов. Опиоидные агонисты-антагонисты оказывают как морфиноподобное (анальгезия, снотворно-седативное действие), так и несвойственное морфину и другим полным агонистам влияние (повышенное потоотделение, увеличение АД, ЧСС и давление в легочной артерии (ДЛА), дисфория, психотомиметические реакции). Общим свойством препаратов этой группы является так называемый потолочный эффект (ceiling effect), при котором превышение определенной дозы не приводит к усилению фармакологического действия (например, анальгезии или супрессии дыхательных центров). Увеличение дозы агонистов-антагонистов сопровождается пропорциональным снижением ЧДД, которая, достигнув определенного минимума, далее не изменяется. Болеутоляющее действие препаратов этой группы также ограничено по сравнению с полными опиоидными агонистами, что, впрочем, не имеет большого значения для решения проблемы анальгезии в послеоперационной хирургической практике.

«Потолочный эффект», снижая риск смертельной передозировки смешанных агонистов, в определенной мере повышает их безопасность по сравнению с полными агонистами — морфином и его аналогами.

Опиоиды со сходным профилем фармакологического действия вызывают практически идентичные картины наркотического опьянения. Как отмечалось ранее, больные наркома-нией испытывают выраженные затруднения в различении отдельных опиоидов при их введении парентерально в эквива-лентных дозах. Однако трудности подобного разграничения распространяются лишь на полные μ -агонисты. Парциальные агонисты опиоидных рецепторов и препараты смешанной опиоидной активности (бупренорфин, налбуфин, буторфа-нол) имеют субъективно воспринимаемые особенности фар-макологического действия и поэтому при парентеральном введении лицам, имеющие опыт употребления различных наркотиков, способны их различить.

Бупренорфин

Бупренорфин (норфин) — типичный представитель группы частичных (парциальных) опиоидных агонистов. Он относит-ся к полусинтетическим наркотикам и является производным тебаина (природного алкалоида снотворного мака).

Биодоступность бупренорфина после приема внутрь не превышает 15 %, а при сублингвальном приеме достигает 51 %.

Бупренорфин оказывает медленно развивающееся, но при этом достаточно продолжительное фармакологическое дейст-вие, не соответствующее периоду его полувыведения из орга-низма. Максимальная плазменная концентрация достигается лишь через 2 ч после парентерального введения.

Миоз и другие проявления опиоидного действия могут от-мечаться спустя 72 ч после подкожной инъекции препарата. Указанная особенность определяется не столько общей фар-макокинетикой, сколько динамикой рецепторных ассоциа-ций, в связи с чем концентрация препарата в крови не всегда коррелирует с выраженностью его фармакологических эф-фектов.

Бупренорфин является частичным агонистом μ -рецепто-ров и антагонистом κ -рецепторов. Несмотря на парциальный характер опиоидной активности, аффинитет бупренорфина к μ -рецепторам в 50 раз превосходит аналогичный показатель у морфина; 0,3 мг препарата при внутривенном введении рас-сматривается в качестве эквивалентной дозы по отно-шению к 10 мг морфинового стандарта.

Бупренорфин относится к высокоактивным опиоидам и проявляет клинические эффекты, характерные для полных μ -агонистов. При этом в соответствии с парциальным харак-тером фармакологической активности бупренорфин может проявлять свойства как опиоидного агониста, так и антагани-ста.

Введение препарата условно здоровым лицам с отсутстви-ем толерантности к опиоидам сопровождается типичными

морфиноподобными реакциями. У лиц с героиновой зависимостью (или с зависимостью от других полных опиоидных агонистов, например от метадона) препарат может проявить антагонистическую активность и спровоцировать развитие синдрома отмены.

При наличии умеренных признаков опиоидной зависимости бупренорфин оказывает как агонистические, так и антагонистические эффекты. Эйфоризирующее действие бупренорфина отмечается не всегда, но практически во всех случаях проявляется у лиц, ранее злоупотреблявших опиоидами.

При взаимодействии с полными опиоидными агонистами бупренорфин способен проявлять антагонистические свойства. Так, при передозировке героина бупренорфин, подобно налоксону, может использоваться в качестве антидота и вызывать реверсию таких симптомов наркотического отравления, как кома и угнетение дыхания.

У реципиентов метадоновых программ, адаптированных к ежедневному пероральному приему 30 мг метадона, бупренорфин в дозе 2 мг, назначенный сублингвально, не способствует преципитации синдрома отмены и не продуцирует нежелательных психотропных опиоидных эффектов, однако смягчает абстинентные симптомы [Bickel W.K. et al., 1988].

С учетом сильного сродства к μ -опиоидным рецепторам и замедленной диссоциации бупренорфин способен вызывать выраженное и стойкое угнетение дыхания. Наличие у бупренорфина «потолочного эффекта», очевидного для опиоидов агонист-антагонистического типа (например, для буторфанола и налбуфина) у некоторых исследователей вызывает сомнения [Reisine T., Pasternak G., 1996].

Реверсия угнетающего действия бупренорфина на дыхательные центры достигается только при помощи высоких доз налоксона. Вместе с тем, несмотря на способность вызывать респираторную супрессию, бупренорфин считается более безопасным опиоидом по сравнению с полными агонистами μ -рецепторов.

Подобно морфину и многим другим μ -агонистам, бупренорфин может снижать системное АД и ЧСС. Влияние препарата на ДЛА неясно.

Основное предназначение бупренорфина — купирование послеоперационных болей. В некоторых странах бупренорфин используется в лечении героиновой зависимости, рассматривается в качестве альтернативы метадону и обнаруживает ряд преимуществ перед ним [Надеждин А.В., 2001]. Во многих странах бупренорфин применяется для лечения не только героиновой, но и метадоновой зависимости. Подобно LAAM, бупренорфин благодаря пролонгированному фарма-

кологическому действию может назначаться не ежедневно, как метадон, а 3 раза в неделю.

Побочные действия бупренорфина проявляются избыточной седацией, сонливостью, заторможенностью, головной болью, запором и тошнотой. В редких случаях бупренорфин вызывает тревогу. Описано развитие острого психоза с императивными слуховыми галлюцинациями и попыткой совершения самоубийства после единичного приема бупренорфина [Paraskevaides E.C., 1988].

Бупренорфин обладает умеренными (благодаря парциальному характеру опиоидной активности), но вместе с тем очевидными наркогенными свойствами, вызывая как психическую, так и физическую зависимость. В связи с этим бупренорфин возглавляет третий по степени наркогенности перечень (Schedule III) принятых в США Федеральных списков контролируемых наркотиков (U.S. Federal Schedules of Controlled Drugs, 2003).

Немедицинское употребление бупренорфина отмечено во многих странах. По данным ВОЗ, приблизительно 15 % бупренорфина, предписанного для амбулаторного приема во Франции в 1998 г., было перераспределено в сферу незаконного оборота ПАВ. Экспертный комитет ВОЗ по лекарственной и наркотической зависимости (WHO Expert Committee on Drug Dependence) в бюллетене от 2001 г. сообщает о многочисленных случаях контрабандного ввоза инъекционного бупренорфина, произведенного в Индии под названием «норфин», в Армению, Азербайджан, Грузию и Российскую Федерацию. Видимо, именно с контрабандным ввозом этого наркотика следует связывать отмеченные в середине 90-х годов XX в. многочисленные случаи вторичной зависимости от бупренорфина у больных наркоманией, пытавшихся с его помощью преодолеть зависимость от «уличных» опиоидов.

Как и другие опиоиды, бупренорфин иногда подвергается немедицинскому потреблению в среде врачей и других медицинских работников, имеющих доступ к препарату.

Длительное употребление бупренорфина в ежедневной дозе 8—16 мг сопровождается морфиноподобными субъективными ощущениями. На фоне действия указанного диапазона дозы бупренорфина при систематическом приеме психотропное влияние парентерально вводимого морфина в дозе до 120 мг или эквивалентных количеств героина не проявляется либо ослабляется. Этот «блокирующий»¹ эффект, аналогичный «блокирующему» таковому метадона, сохраняется в

¹О блокирующем эффекте здесь можно говорить лишь в переносном смысле, так как в данном случае речь не идет об ингибирующем влиянии на рецепторы.

течение 30 ч и используется в заместительной терапии опиоидной зависимости.

Синдром отмены бупренорфина протекает легче, чем синдром отмены героина и метадона, и имеет меньшую продолжительность, чем синдром отмены метадона. Некоторые исследователи [Jasinski D.R. et al., 1978; Bickel W.K. et al., 1988; Fudala P.J. et al., 1990] указывают на отсроченное (от 2 дней до 2 нед) начало абстинентных проявлений при отмене бупренорфина у зависимых лиц, однако наши собственные наблюдения показывают, что темпы развития синдрома отмены бупренорфина практически не отличаются от таковых при зависимости от других опиоидов.

Несмотря на умеренную степень физического дискомфорта, абстинентный синдром у лиц с зависимостью от бупренорфина нередко протекает с выраженными психопатологическими проявлениями: высоким уровнем тревоги, бессонницей и выраженным влечением к наркотику, порой приобретающим непреодолимый характер.

С 1996 г. во Франции выпускаются сублингвальные таблетки, содержащие бупренорфин, предназначенные для длительной заместительной терапии героиновой зависимости. С целью предупреждения парентерального немедицинского употребления больными наркоманией в эти таблетки добавляется налоксон.

Налоксон обладает низкой энтеральной и сублингвальной биодоступностью и поэтому не проявляет антагонистических свойств при рекомендованном врачом приеме под язык. Немедицинское инъекционное введение растолченных таблеток, содержащих оба вещества, с целью достижения наркотического эффекта бупренорфина, сопровождается преципитацией синдрома отмены, обусловленного действием налоксона.

Пентазоцин

Пентазоцин (лексир) является родоначальником группы агонистов-антагонистов опиоидных рецепторов. Препарат имеет синтетическое происхождение и относится к производным бензоморфана.

Биодоступность пентазоцина после приема внутрь не превышает 47 %, что объясняется выраженным пресистемным метаболизмом при прохождении препарата через печень. Активные метаболиты пентазоцина не идентифицированы. Препарат быстро распределяется в тканях, кажущийся объем распределения составляет 7,1 л/кг. Клиренс пентазоцина в норме равен $17,0 \pm 5,1$ мл·мин⁻¹·кг⁻¹ и снижается при печеночной недостаточности одновременно с увеличением энтеральной биодоступности. Период полувыведения находится в пределах 2—7 ч.

Пентазоцин оказывает блокирующее влияние на μ -рецепторы, стимулирующее влияние на δ -рецепторы и парциальное агонистическое воздействие на κ -рецепторы. Сродство с κ -рецепторами лежит в основе обезболивающего действия препарата. Подобно ряду других опиоидов, пентазоцин был синтезирован в поиске эффективных анальгетиков с отсутствующим или минимальным аддиктивным потенциалом.

В малых дозах пентазоцин вызывает эйфорию, ощущение легкости в голове, спокойствие и безмятежность, сонливость, сухость кожных покровов, проявляя, таким образом, фармакологические эффекты, характерные для морфина, но менее выраженные.

Пентазоцин оказывает выраженное седативное и снотворное действие, уступающее соответствующим эффектам героина и гидроморфона, сравнимое с эффектами от приема меперидина и налбуфина и превосходящее снотворно-седативное действие других опиоидов, в том числе морфина, фентанила и метадона.

Супрессия дыхания, соответствующая действию морфина в стандартной (10 мг) дозе, отмечается при парентеральном введении 20 мг пентазоцина. Пентазоцин оказывает слабое противокашлевое действие.

В отличие от полных опиоидных агонистов и подобно другим препаратам смешанной опиоидной активности пентазоцин способен усиливать потоотделение.

Пентазоцин не вызывает реверсии респираторного действия морфина и его аналогов и, следовательно, не может использоваться в качестве антидота при передозировке опиоидов.

Прием больших (60—90 мг) доз препарата сопровождается головной болью, тошнотой, рвотой, нечеткостью зрения, диплопией, артериальной гипертензией, повышением ДЛА и центрального венозного давления (ЦВД), тахикардией и задержкой мочи. Подобно другим опиоидам смешанной активности, пентазоцин может вызывать дисфорию, галлюцинации и бредовые расстройства, а также судорожные припадки. Реверсия психотомиметических и других нежелательных эффектов пентазоцина достигается с помощью налоксона.

Будучи антагонистом μ -рецепторов, пентазоцин не облегчает, а напротив, утяжеляет острые проявления синдромов отмены морфина, героина, метадона. Назначение пентазоцина лицам с опиоидной зависимостью вызывает резкую преципитацию абстинентного статуса, сопоставимую с действием налтрексона.

Наркогенный потенциал пентазоцина относительно невысок. Отсутствие способности купировать синдром отмены морфина и других опиоидных агонистов, обусловленное особенностями фармакологического профиля, делает данный

препарат малопопулярной комбинацией даже в наркологии, вызывая зависимость для большинства больных, как на

Несмотря на введение препарата в практику, психическая зависимость, принимаемая [J.R., 1974]. Зависимость от опиоидов, пентазоцина, предпринимавшихся для героина, но при этом к наркотикам

В 70-е годы злоупотребление пентазоцином и трипелексом («T's and B's») обоими препаратами с сигаретным фумигацией [1985]. Лабораторные исследования показали, что сочетание пентазоцина чаще вызывает эйфорию, чем изоморфин W.R., Jasinski

Указанная высокая частота побочных эффектов и внутренних осложнений легочной системы (пневмония, эмфизема, фиброз) [1970; Houck R]

Частота злоупотребления пентазоцином снизилась в связи с включением его в списки контролируемых веществ (Controlled Substances) [50 мг пентазоцина, содержащего 50 мг пентазоцина] [Bigelow G.E.,

Несмотря на то что пентазоцин вызывает эйфорию

Трипелекс — агонист μ -рецепторов.

препарат малопривлекательным для больных героиновой наркоманией даже в условиях, исключающих употребление наркотика, вызвавшего зависимость. Притягательность пентазоцина для больных наркоманией существенно уступает притягательности таких препаратов смешанной опиоидной активности, как налбуфин и буторфанол.

Несмотря на умеренные наркогенные свойства, повторное введение препарата приводит к развитию зависимости. Описана психическая и физическая зависимость от пентазоцина лиц, принимавших его в связи с хроническими болями [Lewis J.R., 1974]. Злоупотребление пентазоцином, как и другими опиоидами, периодически отмечается у медицинских работников, предрасположенных к аддиктивным расстройствам и имеющих доступ к препарату. Состояние отмены пентазоцина характеризуется более мягкими симптомами, чем отмена героина, но при этом сопровождается выраженным влечением к наркотику [Brust J.C.M., 2004].

В 70-е годы XX в. в США было широко распространено злоупотребление кустарным наркотиком, содержащим пентазоцин и трипеленнамин¹ и имевшим жаргонное обозначение «T's and blues» или «blue velvet». Растволченные таблетки обоих препаратов растворялись в воде, процеживались через сигаретный фильтр и вводились внутривенно [Senay E.C., 1985]. Лабораторные исследования на добровольцах показали, что сочетанное употребление пентазоцина и трипеленнамина чаще сопровождалось эйфорией и реже вызывало дисфорию, чем изолированное употребление пентазоцина [Lange W.R., Jasinski D.R., 1986].

Указанная форма аддиктивных расстройств проявлялась высокой частотой геморрагических инсультов и инфарктов внутренних органов. Post mortem у больных обнаруживались окклюзии легочных артериол, вызванные микрокристаллической целлюлозой или частичками силиката магния [Szwed J.J., 1970; Houck R.J. et al., 1980; Caplan L.R. et al., 1982].

Частота злоупотребления пентазоцином в США значительно снизилась после того, как он был внесен в четвертый по степени наркогенности перечень (Schedule IV) Федеральных списков контролируемых наркотиков (U.S. Federal Schedules of Controlled Drugs, 2003), а взамен таблеток, содержащих 50 мг пентазоцина, начался выпуск комбинированного препарата, содержащего 50 мг пентазоцина и 0,5 мг налоксона [Bigelow G.E., Preston K.L., 2000].

Несмотря на свойственный препаратам данной группы «потолочный эффект», передозировка пентазоцина может вызывать угнетение дыхания, создающее угрозу для жизни

¹Трипеленнамин — антигистаминный препарат, антагонист H₁-рецепторов.

больных. Продолжительность регулярного введения налоксона при передозировке пентазоцина, как и при передозировке полных опиоидных агонистов, должна составлять не менее 24 ч.

Для хронического парентерального введения пентазоцина характерно возникновение множественного подкожного фиброза и мышечных уплотнений, что, по-видимому, объясняется кислой реакцией препарата [Schlicher J.E. et al., 1971].

Буторфанол

Буторфанол (стадол) относится к синтетическим производным морфина и обладает структурным сходством с оксиморфоном и гидроморфоном.

Энтеральная биодоступность буторфанола в связи с интенсивным пресистемным метаболизмом («эффект первого прохождения» через печень) невысока, в связи с чем препарат применяется только парентерально. Степень связывания с транспортными белками крови достигает 85 %. После внутримышечного введения быстро распределяется в тканях, и в течение 5 мин плазменная концентрация препарата уменьшается вдвое.

Буторфанол метаболизируется с образованием фармакологически неактивных норбуторфанола и гидроксибуторфанола.

Буторфанол оказывает выраженное κ -агонистическое, слабое μ -антагонистическое и очень слабое δ -агонистическое действие. Считается, что по силе агонистического действия препарат в 20 раз, а по силе антагонистического действия в 10—30 раз сильнее пентазоцина [Houde R.W., 1979; цит по Ф.М. Ферранте, 1998]. По силе болеутоляющего действия буторфанол в 3—5 раз превосходит морфин.

Тропизм к κ -рецепторам обуславливает развитие седации, анальгезии и респираторной супрессии, а μ -антагонистическое действие способствует частичной реверсии угнетения дыхания, вызванного μ -агонистами.

Характерной особенностью буторфанола (как и ряда других препаратов смешанного опиоидного действия) является способность усиливать потоотделение, что может создавать ложное впечатление о недостаточной эффективности препарата при проведении опиоидной детоксикации. В отличие от морфина буторфанол повышает АД, ЧСС и ДЛА, увеличивает сократительную способность миокарда и сердечный выброс. Отмеченные гемодинамические эффекты при злоупотреблении буторфанолом создают повышенный (по сравнению со злоупотреблением героином и другими μ -опиоидами) риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Желчегонное действие и способность вызвать желчную колику у буторфанола выражены слабее, чем у полных опиоидных агонистов.

К числу побочных эффектов буторфанола, предположительно связанных со стимулирующим влиянием препарата на δ -рецепторы, относится неблагоприятное влияние на психическое состояние. Буторфанол нередко вызывает дисфорию, а в ряде случаев приводит к развитию острого помрачения сознания, галлюцинаций или параноидных психозов.

Основное предназначение буторфанола — применение в качестве анальгетика в анестезиологической практике.

Существует опыт использования препарата для купирования абстинентного синдрома при опиной наркомании. Эффективность буторфанола при высокой толерантности к «уличным» опиоидам невелика. В ранней фазе абстинентного состояния препарат может проявлять парадоксальное влияние и усиливать абстинентные проявления (вплоть до резкой преципитации абстинентного статуса), что объясняется антагонизмом в отношении μ -рецепторов.

Буторфанол обладает умеренными наркогенными свойствами (уступая по этому показателю большинству опиоидов) и может перераспределяться в сферу незаконного оборота ПАВ. Эпизоды злоупотребления буторфанолом встречаются у лиц с полинаркоманическим типом аддиктивных расстройств.

В США описано злоупотребление буторфанолом в сочетании с дифенгидрамином (димедролом) у подростков [Smith S.G., Davis W.M., 1984]. Введение в клиническую практику США аэрозольной формы буторфанола, предназначенной для интраназального применения с целью лечения мигрени, привело к резкому возрастанию злоупотребления и зависимости в связи со значительно более сильными, чем у инъекционной формы буторфанола, наркогенными свойствами [Fisher M.A., Glass S., 1997].

Авторы этой книги наблюдали случаи злоупотребления и зависимости от буторфанола у врачей и других медицинских работников, имеющих доступ к данному препарату.

Налбуфин

Налбуфин (нубаин) является полусинтетическим опиоидом. Он относится к производным фенантрена, обладает структурным сходством с морфином и налоксоном.

Как и буторфанол, налбуфин (в связи с интенсивным пре-системным метаболизмом) обладает низкой (не превышающей 10 %) энтеральной биодоступностью и поэтому неэффективен при пероральном приеме. В отличие от буторфанола и подобно многим другим производным фенантрена препарат почти не связывается с альбуминами плазмы. Кажущийся объем распределения налбуфина равен 3,8 л/кг. Величина периода полувыведения подтверждена значительным колебанием в зависимости от возраста пациентов и в среднем близка к 4 ч.

В печени препарат подвергается конъюгации с глюкуроновой кислотой с образованием фармакологически неактивных метаболитов. Клиренс препарата составляет $22,0 \pm 4,8$ мл·мин⁻¹·кг⁻¹. Налбуфин выводится с желчью и мочой. До 4 % препарата экскретируется в неизмененном виде.

Налбуфин является частичным агонистом κ -рецепторов и сильным антагонистом μ -рецепторов. Благодаря возбуждающему действию на κ -рецепторы препарат дает снотворно-седативный эффект, эйфорию и оказывает выраженное обезболивающее действие, по силе и продолжительности сопоставимые с болеутоляющим действием морфина. Благодаря «потолочному эффекту» увеличение дозы налбуфина выше анальгетической (0,45 мг/кг) не приводит к усилению его психотропного и респираторного действия.

Подобно пентазоцину и буторфанолу, налбуфин способен значительно усиливать потоотделение. Существенного воздействия на гемодинамику в отличие от этих препаратов налбуфин не оказывает.

По силе снотворно-седативного действия налбуфин уступает героину и гидроморфону, эквивалентен меперидину и пентазоцину и превосходит другие опиоиды, включая морфин и метадон.

В связи с μ -антагонистическими свойствами налбуфин в дозе 6—12 мг/кг вызывает преципитацию синдрома отмены у лиц с зависимостью от морфина, а в дозе 2 мг/кг провоцирует абстинентные симптомы у лиц с зависимостью от метадона; и та и другая доза уступает анальгетической (10 мг) дозе препарата [Jasinski D.R., Mansky P.A., 1972; Preston K.L. et al., 1990; цит. по G.E. Bigelow и K.L. Preston, 2000]. Отмеченная способность налбуфина может быть использована для реверсии респираторных эффектов опиоидов, вызвавших состояние передозировки.

Фармакологическое (в том числе обезболивающее) действие μ -агонистов, введенных после налбуфина, в значительной степени ослабевает [Ферранте Ф.М., 1998]. Налбуфин способен также устранять зуд, вызванный действием героина и опиоидов-агонистов.

Как и другие опиоиды смешанной фармакологической активности, налбуфин способен вызывать дисфорию, причем этот эффект препарата в отличие от респираторного и болеутоляющего действия является дозозависимым.

Налбуфин находит применение в анестезиологии. Благодаря смешанному профилю опиоидной активности налбуфин способен устранять дыхательную супрессию, вызванную μ -агонистами, при сохранении анальгезии.

Существует опыт использования налбуфина в наркологической практике с целью купирования опиоидного абстинен-

тного синдрома. Отмечена недостаточная предсказуемость действия препарата на состояние больных наркоманией. Назначение налбуфина в первые дни отмены наркотика в ряде случаев провоцирует резкое утяжеление абстинентного состояния с выраженным болевым синдромом, гипергидрозом, жидким стулом, высоким уровнем тревоги, бессонницей, тягостным субъективным переживанием внезапно развившегося психофизического дискомфорта. Описанные явления, объясняются, очевидно, μ -антагонистическим действием налбуфина.

Налбуфин проявляет умеренные наркогенные свойства (по данному показателю налбуфин уступает большинству опиоидов-агонистов и опиоидов смешанной активности и считается эквивалентным пентазоцину) и нередко обнаруживается в сфере незаконного оборота ПАВ.

Нами отмечены случаи развития зависимости от налбуфина у больных опишной наркоманией, пытавшихся с помощью данного препарата снизить толерантность к «уличным» опиоидам. Известны также случаи первичной зависимости от налбуфина у лиц с полинаркоманическими тенденциями.

2.3. Антагонисты опиоидных рецепторов

Наибольшее значение для клинической медицины имеют два препарата этой группы — *налоксон* и *налтрексон*. Оба препарата обладают антагонистическими свойствами по отношению ко всем типам опиоидных рецепторов с наибольшим сродством к μ -рецепторам и менее выраженным сродством к κ -рецепторам и δ -рецепторам. Основные отличия между налоксоном и налтрексоном заключаются в продолжительности действия и путях введения: налоксон является парентеральным антагонистом короткого действия, налтрексон — пероральным антагонистом длительного действия. Эти отличия определяют различные показания к применению этих лекарственных средств.

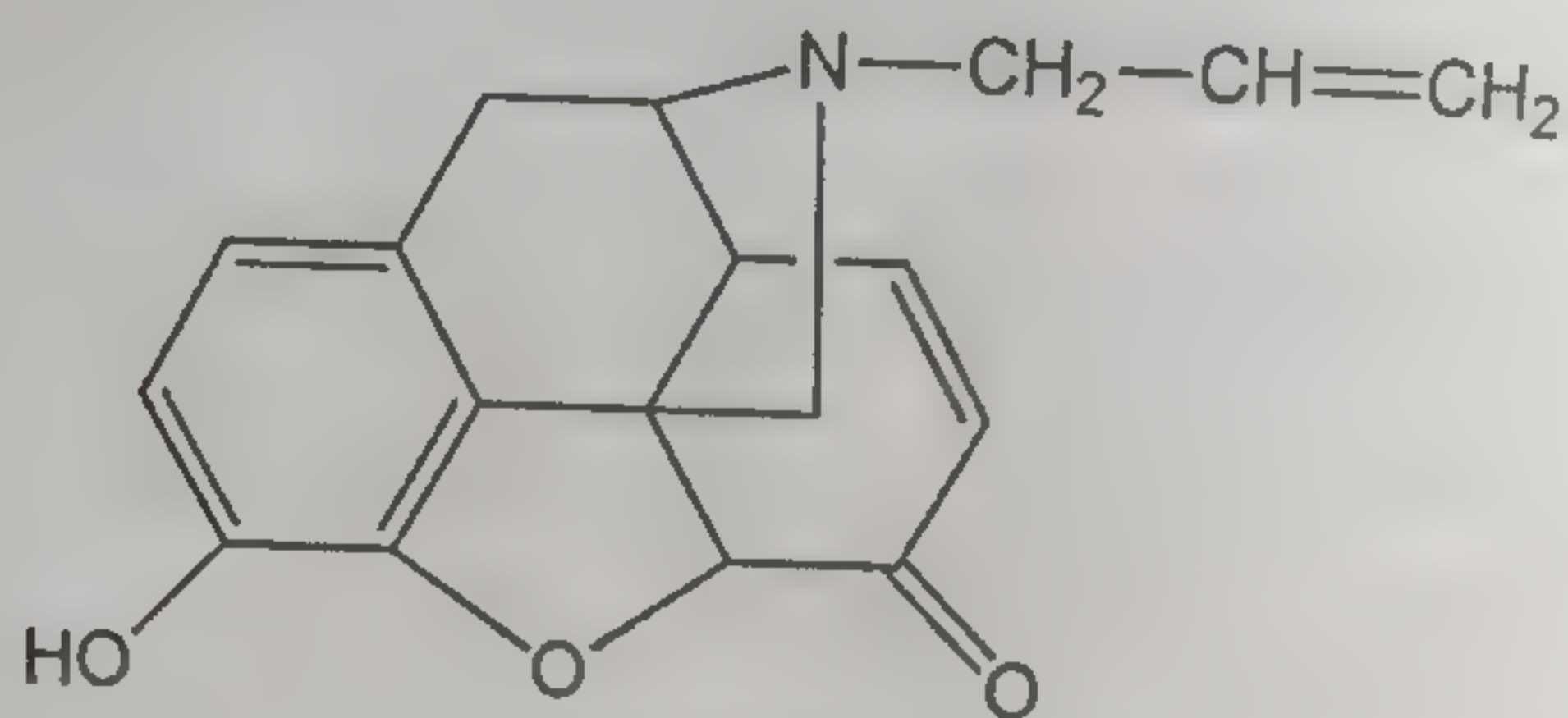
В последние годы в зарубежной клинической практике используется также опиоидный антагонист *налмефен*.

Антагонисты опиоидных рецепторов относятся к производным фенантрена и обладают структурным сходством с морфином и некоторыми другими μ -агонистами.

Поступление в организм опиоидных антагонистов (налтрексона и его аналогов) благодаря конкурентному взаимодействию с рецепторами препятствует возникновению подкрепляющего действия опиоидных агонистов (героина). Вследствие этой функциональной блокады контролируемый прием налтрексона делает бессмысленным употребление наркотика и в большинстве случаев не позволяет развиваться рецидиву наркомании.

Налоксон

Налоксон относится к антагонистам опиоидных рецепторов, но при этом обладает небольшой внутренней агонистической активностью, не имеющей клинического значения. Препарат является производным фенантрена и обладает структурным сходством с морфином и некоторыми другими опиоидными агонистами.



Налоксон

Несмотря на хорошее всасывание из ЖКТ, налоксон (в связи с интенсивным пресистемным метаболизмом в печени) имеет низкую биодоступность после приема внутрь, поэтому назначается только парентерально. Препарат практически не связывается с альбуминами крови. Кажущийся объем распределения налоксона составляет $2,1 \text{ л/кг}$. Клиренс препарата равен $22,0 \pm 2,0 \text{ мл} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$. Средняя величина периода полувыведения налоксона близка к 64 мин, но клинические эффекты, как правило, имеют меньшую продолжительность — 30—45 мин.

Связываясь с опиоидными рецепторами, налоксон блокирует эффекты опиоидов-агонистов. Наибольшее сродство налоксон проявляет к μ -рецепторам, несколько меньшее — к δ - и κ -рецепторам.

Основное предназначение препарата — устранение избыточного фармакологического действия опиоидов-агонистов (в анестезиологической практике), а также купирование передозировки наркотиков опиоидного ряда (антидотная детоксикация). В некоторых странах налоксон вместе с бупренорфином входит в состав комбинированных препаратов, употребляемых для заместительной терапии героиновой наркомании.

При купировании состояния передозировки следует принимать во внимание, что продолжительность связи с рецепторами большинства опиоидов превосходит соответствующие показатели у налоксона, и налоксон необходимо вводить многократно до полного и стабильного восстановления уровня сознания и витальных функций организма.

Реверсия анальгетического и респираторного действия опиоидов-агонистов достигается при введении налоксона в дозе $1\text{--}4 \text{ мг/кг}$.

Преодоление респираторной супрессии, вызванной бупренорфином, требует применения более высоких доз налоксона, что объясняется более сильным сродством бупренорфина к опиоидным рецепторам.

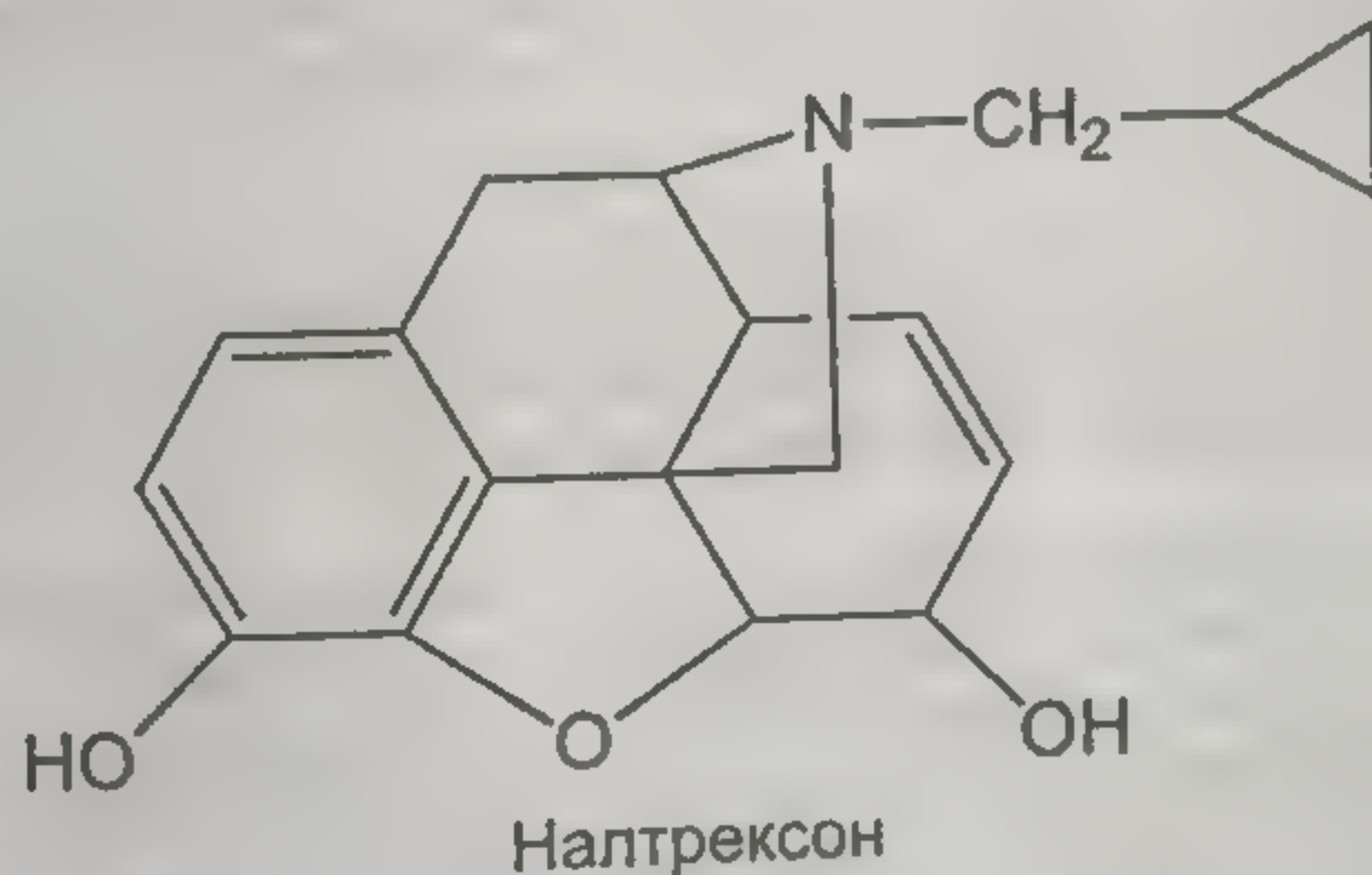
Налоксон оказывает определенное пробуждающее действие при алкогольной коме. Введение налоксона может использоваться наряду с другими лечебными мероприятиями в токсикологии при тяжелых отравлениях алкоголем. Налоксоновая проба имеет диагностическое значение и при комах неясного генеза.

В наркологической клинике налоксон используют при купировании опиоидной зависимости. Многократное введение налоксона приводит к изменению функционального состояния опиоидных рецепторов, что вызывает снижение толерантности к опиоидам-агонистам и облегчает переход к превентивной терапии налтрексоном.

К числу опасных побочных действий налоксона при его использовании в качестве антидота относится его способность провоцировать развитие некардиогенного отека легких, что связано с реверсией вазодилатации, вызванной опиоидами-агонистами.

Налтрексон

Подобно налоксону, налтрексон относится к производным фенантрена и обладает структурным сходством с морфином и другими алкалоидами опия.



В отличие от налоксона налтрексон является полным антагонистом опиоидных рецепторов и не обладает внутренней агонистической активностью.

Налтрексон проявляет достаточную эффективность после приема внутрь, хотя его энтеральная биодоступность не превышает 40 %. Максимальная степень связывания с транспортными белками крови составляет 20 %. Кажущийся объем распределения налтрексона равен 19 г/л. Препарат метаболизируется печенью с образованием фармакологически

активного 6-налтрексона. Клиренс налтрексона составляет $22,0 \pm 2,0$ мл·мин⁻¹·кг⁻¹. До 1 % препарата выводится с мочой в неизмененном виде.

Несмотря на небольшую (6 ч) продолжительность полужизни в плазме, налтрексон оказывает продолжительное (24—48 ч, в некоторых случаях до 72 ч) антагонистическое действие на опиоидные рецепторы, блокируя эффекты опиоидов-агонистов.

Основное предназначение препарата — длительная превентивная (противорецидивная) терапия опишной наркомании. Считается, что 50 мг налтрексона (стандартная ежедневная доза для превентивной терапии) блокируют наркотическое действие 25 мг диацетилморфина (химически чистого героина).

Налтрексон назначается только при условии полного купирования синдрома отмены опиоидов, т.е. не ранее, чем через 7—10 дней после употребления последней дозы короткодействующих наркотиков (прием опиоидов пролонгированного действия — метадона и его кустарных аналогов, а также LAAM — требует большего перерыва). Исключение представляет метод ультрабыстрой опиоидной детоксикации, при котором назначение налтрексона инициирует лечебные мероприятия.

Степень связывания налоксона с рецепторами уступает таковой налтрексона, в связи с чем у больных с остаточными явлениями синдрома отмены опиоидов-агонистов при отсутствии видимых реакций на введение налоксона назначение налтрексона может вызвать преципитацию реабстинентного статуса.

Налтрексон используется также в лечении алкоголизма и некоторых нехимических аддиктивных расстройств (например, патологического пристрастия к азартным играм).

Данный подход основан на способности налтрексона подавлять активность опиоидергических нейронов «системы вознаграждения», препятствуя, таким образом, развитию положительного подкрепляющего действия ПАВ или некоторых моделей аддиктивного поведения. Больные алкоголизмом, употребляя алкоголь на фоне приема налтрексона, не получают ожидаемого удовольствия. Благодаря этому употребление алкоголя либо уменьшается, либо на какое-то время прекращается полностью.

Налмефен

Налмефен относится к наименее изученным антагонистам опиоидных рецепторов. Препарат оказывает преимущественное воздействие на μ -рецепторы и по антагонистической активности превосходит налоксон.

Подобно налтрексону, налмефен способен провоцировать развитие затяжных абстинентных состояний у лиц с опиоидной зависимостью.

Существует пролонгированная форма налмефена, предназначенная для внутримышечной имплантации. Действующее вещество для более равномерного высвобождения в кровь смешано с этиленвинилацетатом и заключено в капсулу из того же материала.

Главное предназначение налмефена — не лечение опиоидной зависимости, а противорецидивная терапия алкоголизма, в которой он рассматривается в качестве альтернативы налтрексону [Anton R.F. et al., 2004; Constantini L.C. et al., 2004].

В общей клинической практике налмефен используется для устранения побочных действий опиоидов-агонистов, в том числе постнаркотических состояний в виде избыточной седации, респираторной супрессии и запора.

Существует опыт применения налмефена с целью уменьшения зуда, вызванного холестазом [Bergasa N.V. et al., 1999].

Имеются сообщения о многочисленных осложнениях, связанных с терапией налмефеном, наиболее опасным из которых является отек легких.

В экспериментальных исследованиях на животных используются также другие антагонисты опиоидных рецепторов, например упоминавшиеся ранее β -ФНА, налоксоназин, налтриндол и норбиналторфимин.

Из 4 групп лигандов опиоидных рецепторов (агонисты, частичные агонисты, опиоиды смешанного типа действия и антагонисты) только антагонисты не проявляют наркотических свойств, не обладают субъективной притягательностью для лиц, злоупотребляющих ПАВ, и не способны вызвать пристрастие и зависимость.

ЧАСТЬ II

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЯ ОПИОИДАМИ

Повторное употребление полных и частичных агонистов опиоидных рецепторов сопровождается развитием психической и физической зависимости от них. Темпы формирования зависимости определяются различными факторами, в том числе характером употребления (медицинским или немедицинским) и его частотой, степенью наркогенности опиоидов, структурой личности употребляющих их лиц, наличием психических или висцеральных болезней в период употребления, а также сопутствующими употреблению обстоятельствами.

Клинические проявления злоупотребления опиоидами включают две основные группы расстройств:

- картины наркотической интоксикации и симптомы физической зависимости;
- возникающие в процессе злоупотребления психопатологические состояния, отражающие развитие психической зависимости от наркотика.

Глава 3

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ФЕНОМЕНЫ

Клинические проявления опиной наркомании включают как собственно аддиктивные феномены — злоупотребление опиоидами и формирующуюся на этой основе опиоидную зависимость, так и широкий спектр психопатологических, неврологических и соматических последствий хронической интоксикации опиоидами и другими ПАВ. Серьезную клиническую проблему составляет также сопутствующее и вторичное инфицирование, обусловленное нестерильным парентеральным введением наркотиков и (или) угнетением иммунных процессов у больных.

3.1. Определение понятий

Понятия «опиоидная зависимость» и «опийная наркомания» можно считать синонимами лишь с некоторыми оговорками.

В современной литературе в качестве эквивалентов понятия опийной наркомании обычно используются термины «злоупотребление опиоидами» (opioid abuse), «пристрастие к опиоидам» (opioid addiction) и «опиоидная зависимость» (opioid dependence).

Близкие по смыслу дефиниции ВОЗ и АРА (American Psychiatric Association) определяют пристрастие и зависимость от наркотиков (или других ПАВ) как компульсивное влечение к ним с утратой контроля ограниченного потребления.

Начальные аддиктивные феномены — *злоупотребление опиоидами* и *пристрастие к опиоидам* — относятся к нарушениям поведения, в основе которого лежит *первичное влечение* к наркотику.

Повышение толерантности к опиоидам и возникновение первых признаков синдрома отмены позволяет говорить о переходе патологического процесса в стадию *опиоидной зависимости*, при которой *первичное влечение* к наркотику дополняется *вторичным влечением*, обусловленным абстинентными симптомами.

В клинической практике провести грань между этими стадиями болезни бывает непросто в связи с ее условностью. В период формирования опийной наркомании, а также в различные фазы ремиссии в известной мере можно говорить о наличии континуума, состоящего из перечисленных аддиктивных феноменов без резкой границы между ними. Необходимо также упомянуть, что опиоидная зависимость может развиваться у условно здоровых лиц в связи с ятрогенным фактором (например, при лечении хронических болей).

В соответствии с диагностическими критериями АРА для квалификации пристрастия к ПАВ или зависимости от них необходима констатация не менее трех из следующих симптомов: 1) толерантность; 2) синдром отмены; 3) постоянное желание или неудачные попытки уменьшить употребление веществ; 4) употребление веществ в больших, чем поначалу предполагалось, количествах; 5) редукция социальной и профессиональной деятельности, а также деятельности, направленной на отдых и развлечения; 6) затрата большого количества времени на получение веществ; 7) продолжение употребления веществ, несмотря на возникающие в результате этого употребления проблемы.

Для отечественной профессиональной лексики традиционным является выделение понятий «морфинизм» и «опийная наркомания». Первое понятие обозначает зависимость от морфина, второе — зависимость от кустарных наркотических препаратов, изготовленных на основе снотворного мака.

Опийная наркомания в узком смысле (злоупотребление наркотиками, содержащими природные алкалоиды снотвор-

ного мака) в первой половине 90-х годов XX в. была в нашей стране преобладающей формой опиоидной зависимости.

В связи со значительными изменениями конъюнктуры незаконного оборота ПАВ, произошедшими в последнее десятилетие в России и сопредельных странах, морфинизм как вариант опиоидной зависимости практически полностью утратил клиническую актуальность.

Случаи злоупотребления природными опиатами во многих регионах Российской Федерации сохранились, но при этом стали сравнительно нечастыми, так как на смену опио-сырцу и маковой соломке пришел полусинтетический опиоид героин (диацетилморфин). В связи с этим преобладающей клинической формой опиоидной зависимости стала *героиновая наркомания (героинизм, героиномания)*.

Несмотря на недостаточную точность терминологического обозначения, в отечественной лексике определение «опийная наркомания» до сих пор остается распространенным и подразумевает злоупотребление любыми опиоидами. Наряду с этим термином в научных публикациях употребляются обозначения частных форм данного типа аддиктивного расстройства (например, «героиновая наркомания» или «героиновая зависимость»).

Мы полагаем, что, несмотря на некоторые различия в наркогенности, темпах формирования наркотической зависимости и течения абстинентного синдрома при злоупотреблении различными опиоидами, данные типы аддиктивных нарушений представляют собой клинические варианты единого заболевания, для обозначения которых допустимо использование терминов «*опиоидная зависимость*» или «*опийная наркомания*» как практически равноценных. При этом подразумевается, что термин «*опиоидная зависимость*» отличается большей точностью и обозначает явление более общего порядка.

По мнению экспертов ВОЗ, понятие «злоупотребление ПАВ» относится к устаревающим категориям и нуждается в постепенной замене термином «зависимость от ПАВ». Нельзя, однако, не отметить неидентичный характер и некоторые различия в содержании этих понятий, которые, по нашему мнению, дают право первому из них на самостоятельное существование.

3.2. Способы употребления наркотиков

Больные наркоманией могут употреблять опиоиды респираторно и внутрь (при достаточной энтеральной биодоступности наркотика), а также вводить парентерально.

В начальных стадиях наркомании, а также при эпизодическом или перемежающемся употреблении без выраженной физической зависимости опиоиды обычно принимают респираторно и внутрь.

раторным путем: посредством курения (ингаляция) или вдыхания через нос (инсуффляция).

В кругу потребителей наркотиков в США распространен коллективный способ курения, именуемый «shotgunning», при котором дым после затяжки выдыхается в рот другому курильщику. Таким способом чаще всего употребляют кокаин и марихуану и сравнительно редко героин. «Shotgunning» рассматривается в качестве одного из неспецифических путей распространения респираторных инфекционных болезней (в том числе туберкулеза) в среде больных наркоманией [Perlman D.C. et al., 1997].

Популярным в США и некоторых странах Азии является интраназальное или ингаляционное употребление паров разогретого в металлической емкости героина («chasing the dragon»). Причиной популярности такого способа употребления является широкое распространение «коричневого героина», плохо растворяющегося в воде и в связи с этим малопригодного для внутривенного введения.

Респираторное употребление героина по типу «chasing the dragon», несмотря на кажущуюся безопасность, служит наиболее частой причиной развития острой лейкоэнцефалопатии у лиц с опиоидной зависимостью, нередко заканчивающейся летально.

По мере формирования и углубления наркотической зависимости в подавляющем большинстве случаев потребители опиоидов переходят к их внутривенному введению. В основе этого перехода лежат рост толерантности к опиоидам (больных перестает удовлетворять ослабевающее наркотическое действие опиоидов при респираторном употреблении) и экономические соображения (внутривенное введение позволяет добиться более выраженных психоактивных эффектов при одних и тех же дозах наркотика).

Внутривенное введение опиоидов в связи с молниеносным и максимальным развитием эйфоризирующего эффекта и максимально возможным использованием принятой дозы после первых же инъекций становится для больных предпочитаемым способом приема наркотиков.

Коллективное внутривенное введение наркотиков нередко имеет характер ритуала, включающего использование общих шприцев или игл [Winger G. et al., 1992]. Примечательно, что многократное использование шприцев и игл практикуется некоторыми больными даже при наличии широких возможностей для их обмена, созданных во многих странах [Wood E. и соавт., 2000; Valenciano M. et al., 2001].

Внутривенные и другие парентеральные инъекции наркотиков являются главной причиной распространения инфекционных болезней в популяции больных наркоманией.

При злоупотреблении ацетилированными препаратами снотворного мака, которое представляло наиболее распро-

страненную форму опиоидной зависимости в России и сопредельных странах в начале 90-х годов XX в. и сохранилось в некоторых регионах и до настоящего времени, наркотик вводится внутривенно уже в инициальной стадии наркомании.

Наиболее часто наркотики вводят в вены локтевого сгиба (как правило, в срединную вену локтя, *v. mediana cubiti*) и предплечья, реже — в вены кисти. По мере развития диффузного флебита и склерозирования вен больные вынуждены использовать с этой целью сосуды различного калибра в разных, в том числе труднодоступных, частях тела.

Достаточно редким и весьма опасным является введение наркотика в магистральные вены, например в яремную или бедренную.

Опасными осложнениями сопровождаются внутриартериальные инъекции наркотиков, которые обычно происходят непреднамеренно в процессе продолжительного поиска больными наркоманией венозного доступа.

Отсутствие возможности внутривенной инъекции при тотальном склерозировании поверхностных вен вынуждает больных пользоваться другими парентеральными доступами — подкожным и внутримышечным, что часто служит причиной развития местных гнойных заболеваний — абсцессов и флегмон, а также септицемии и гнойных отсевов в отдаленные органы.

Необходимо принимать во внимание, что некоторые лица с опиоидной зависимостью, проходящие госпитальное лечение в различных (в том числе наркологических) клиниках и мотивированные на продолжение употребления ПАВ, при выписке под разными предлогами пытаются сохранить введенные в вены периферические или центральные катетеры для облегчения введения наркотика.

В различные фазы наркомании и нередко в связи с конъюнктурой рынка незаконного оборота ПАВ больные могут употреблять опиоиды внутрь. Как правило, в этих случаях речь идет о препаратах, содержащих кодеин или трамадол (за рубежом с немедицинской целью нередко потребляют метадон и другие синтетические и полусинтетические опиоиды, предназначенные для энтерального приема). Сравнительно редко в отдельных регионах России и постсоветских стран для приема внутрь используют особые препараты снотворного мака.

Энтеральный прием является наименее предпочтительным (в субъективном смысле) способом употребления опиоидов для больных наркоманией в связи с отсроченным и неявным началом наркотического действия и отсутствием резко наступающего эйфоризирующего эффекта. Несмотря на медленное поступление наркотика в кровь, данный способ злоупотреб-

ления опасен в связи с невозможностью контроля принятой дозы при появлении симптомов интоксикации.

Поиск средств на приобретение наркотиков, их приобретение и внутривенное введение в укромных местах поглощает практически все время лиц с опиоидной зависимостью, что служит одной из причин угасания учебной и профессиональной деятельности и других форм социальной активности.

3.3. Острая опиоидная интоксикация (наркотическое опьянение)

Клиническая картина острой опиоидной интоксикации зависит от ряда факторов, главными из которых являются наличие или отсутствие физической зависимости от опиоидов, степень толерантности к ним, а также состояние соматического, неврологического и психического здоровья индивида.

Основные признаки острой опиоидной интоксикации приведены ниже.

Основные симптомы острой интоксикации опиоидами

Специфическое кратковременное психофизическое ощущение («приход»)

Эйфория, чувство безмятежности

Сонливость, «клевки носом»

Равномерное сужение зрачков

Нечувствительность к боли

Урежение дыхательных циклов

Подавление кашлевого рефлекса

Тошнота и рвота

Сухость во рту

Характерное покалывание в коже или кожный зуд

Снижение температуры тела

Постуральная гипотензия

Избирательное снижение тонуса скелетной мускулатуры

Уменьшение продольной перистальтики кишечника и запор

Спазм желчевыводящих путей

Задержка мочи

Замедление электроэнцефалографических ритмов

Сокращение продолжительности REM-фазы сна

Характерным проявлением инициальной фазы опьянения опиоидами служит кратковременное экстатическое переживание, сопоставимое с сексуальным оргазмом [Winger G. et al., 1992]. Это состояние сопровождается ощущением толчка (или горячей волны), возникающим в животе (чаще всего в эпигастрии) и распространяющимся по всему телу, а также чувством покалывания или зуда в коже. На жаргоне больных наркоманией это состояние обозначается словом «приход». Ежедневное употребление наркотика толерантными лицами приводит к притуплению или даже полному исчезновению этого феномена.

Типичными симптомами опьянения опиоидами являются эйфория, ощущение приятной расслабленности и блаженства в сочетании с отсутствием проявлений психофизического дискомфорта, снижение концентрации внимания. Перечисленные психические явления сопровождаются чувством тяжести в конечностях.

Внешний вид индивида, находящегося в состоянии опьянения опиоидами, отражает благодушие и умиротворенность.

Субъективное восприятие наркотического действия опиоидов различается у психически здоровых лиц и больных наркоманией. Седация и сонливость, развивающиеся под действием морфина и его аналогов, представляют желанное состояние для злоупотребляющих опиоидами, но часто бывают неприятными для пациентов, получающих наркотические анальгетики в связи с болевыми синдромами.

Характерным признаком опиоидной интоксикации является сонливость, при которой дремота и засыпание могут внезапно (спонтанно или при воздействии внешних стимулов) сменяться периодами бодрствования. В беседе с врачом пациент, находящийся в состоянии наркотического опьянения, то и дело прикрывает глаза и «клюет носом»; повышение голоса собеседника позволяет больному легко выйти из состояния дремоты и продолжить общение. Инициативы в беседе больные обычно не проявляют, но охотно поддерживают предложенный разговор и даже становятся болтливыми. Их суждения отличаются поверхностным характером и хвастливостью, завышенной самооценкой.

Выраженная лабильность уровня сознания является специфическим признаком опиоидной интоксикации. Алкогольное опьянение, а также интоксикация снотворно-седативными средствами, характеризуются значительно меньшей способностью больных к «пробуждаемости».

Как уже указывалось в главе 1, болеутоляющее действие без существенного угнетения сознания составляет принципиальное отличие опиоидов от средств для наркоза.

Опьянение опиоидами сопровождается избирательным снижением тонуса лицевой и шейной мускулатуры при отно-

сительной сохранности тонуса мышц конечностей, в связи с чем больные наркоманией могут засыпать стоя.

В связи с ощущением психофизического комфорта и эмоциональной приподнятости у больных опийной наркоманией в состоянии наркотического опьянения редко возникают дисфорические состояния и агрессия в отношении окружающих. Как правило, насильственные преступления совершаются больными при отмене наркотика, когда резко усиливается раздражительность и повышается готовность к эксплозивным реакциям (см. также главу 4).

У здоровых лиц с отсутствием толерантности опиоиды могут вызывать страх, тревогу, зрительные галлюцинации и другие негативные психопатологические феномены, вплоть до развития острого психоза.

Полные опиоидные агонисты — морфин и его аналоги — редко проявляют психотомиметические эффекты. Последние более характерны для парциальных агонистов опиоидных рецепторов и препаратов смешанного (агонист-антагонистического) действия, таких как меперидин, буторфанол, налбуфин, пентазоцин. Психотомиметическое действие некоторых опиоидов, по одной из гипотез, связано с агонистическим влиянием этих препаратов на σ -рецепторы [Martin W.R., 1983].

Характерным клиническим признаком опиоидной интоксикации является равномерное сужение зрачков, степень которого определяется дозой наркотика и индивидуальной чувствительностью к нему, и снижение остроты зрения. Типична сухость кожи и слизистых оболочек, субъективно проявляющаяся сухостью во рту. Температура тела под действием опиоидов снижается.

Тошнота и рвота, обусловленные влиянием опиоидов на хеморецепторы триггер-зоны, развиваются у здоровых индивидов, тогда как у лиц с опиоидной зависимостью отмечаются сравнительно редко.

АД и ЧСС у здоровых лиц в состоянии наркотического опьянения снижаются, однако у толерантных к опиоидам лиц могут практически не изменяться.

Снижение АД, так же как покраснение глаз и ощущение покалывания в коже, объясняются массивным поступлением в кровь гистамина, однако последнее не является, по-видимому, единственной причиной гемодинамических сдвигов, так как антигистаминные средства могут лишь частично предотвратить или устранить эти эффекты [Winger G. et al., 1992].

Опиоидная интоксикация характеризуется замедлением кишечной моторики. У здоровых лиц под действием наркотика возможна задержка мочи (более подробно физиологические эффекты морфина и его аналогов рассматриваются в главе 1).

3.4. Передозировка опиоидов

Передозировка опиоидов является смертельно опасным состоянием и в большинстве случаев обусловлена сильным превышением привычной дозы наркотика у толерантных лиц. Реже состояние передозировки связано с физиологическими причинами и наступает при поступлении в организм привычной дозы наркотика.

Летальная передозировка наркотиков по частоте занимает первое место в структуре смертности больных опишной наркоманией и составляет 30—40 % от общего числа смертей в этой группе лиц. [Quaglio G. et al., 2001].

М. Warner-Smith и соавт. (2002), наблюдавшие 198 больных героиновой наркоманией, сообщают, что 59 % из них перенесли передозировку наркотика, причем 28 % — в течение последнего года. К.С. Очоа и соавт. (2001) на основании опроса молодых (до 30 лет) потребителей инъекционных наркотиков (ПИИ) сообщают, что по крайней мере одну передозировку опиоидов перенесли 48 % больных, причем среднее количество перенесенных передозировок приближалось к двум. По понятной причине указанные авторами величины не включали случаи смертельной передозировки героина.

Соотношение частоты смертельной передозировки у мужчин и женщин выглядит как 3:1 [Солохин В.Е. и др., 2002].

Неясным остается вопрос о соотношении частоты случайной и преднамеренной (суицидальной) передозировки опиоидов у больных наркоманией [Miotto K. et al., 1997; Bolognini M. et al., 2002; Darke S., Ross J., 2002].

Вопреки распространенному заблуждению передозировка наркотика может развиваться не только при внутривенном, но и при внутримышечном и подкожном введении, а также при курении и вдыхании через нос. Описаны случаи смертельной передозировки героина при интраназальном употреблении [Rajs J., Fugelstad A., 2000]. Имеются наблюдения суицидальной интраназальной передозировки героина [Wyler D., Zollinger V., 1997]. Многочисленные исследования показывают, что степень риска летальной передозировки героина при внутривенном и интраназальном способах его употребления имеет сопоставимые величины.

Как правило, передозировку вызывают полные опиоидные агонисты — морфин, героин, метадон. При злоупотреблении частичными опиоидными агонистами и смешанными агонистами-антагонистами риск развития передозировки считается сравнительно невысоким в связи со свойственным этим препаратам «потолочным эффектом», при котором увеличение дозы не сопровождается нарастанием угнетения сознания и респираторной супрессии. Вместе с тем, несмотря на отмеченную особенность препаратов смешанной опиоидной ак-

тивности, смертельная передозировка при злоупотреблении ими также возможна. Риск смертельной передозировки опиоидов с «потолочным эффектом» повышается при их одновременном употреблении с алкоголем или лекарственными препаратами снотворно-седативной группы.

Среди полных опиоидных агонистов наибольшую опасность передозировки в связи с высокой фармакологической активностью и крайне малой терапевтической широтой представляют короткодействующий наркотик фентанил и его производные (более подробно этот вопрос рассмотрен в главе 2).

Наиболее высокую медико-социальную значимость имеет передозировка героина.

Угнетение витальных функций при передозировке героина связано с его активными метаболитами — морфином и 6-МAM. Считается, что обнаружение 6-МAM в крови больного свидетельствует о быстром наступлении смерти от передозировки героина [Зими́на Л.Н. и др., 2002].

По данным А. Fugelstad и соавт. (2003), концентрация морфина в крови умерших от передозировки героина находится в пределах 50—1200 нг/л, а 6-МAM — 1—80 нг/л. В 96 % случаев в крови умерших определяется кодеин (образующийся *in vivo* в ходе реакции метилирования морфина). При секционных гистологических исследованиях мозга наиболее высокие концентрации морфина и его метаболитов обнаруживаются в клетках ганглиев гиппокампа, что объясняется большим количеством μ -рецепторов в этой области [Wehner F. et al., 2000].

Опасность для жизни больных с передозировкой наркотиков заключается в нарушении двух витальных функций — дыхания и кровообращения.

Респираторная супрессия проявляется значительным урежением дыхательных циклов (вплоть до апноэ), уменьшением глубины дыхания, снижением или отсутствием реакции дыхательных центров продолговатого мозга и моста мозга на гиперкапнию.

Угнетение гемодинамики у больных с передозировкой опиоидов проявляется острой левожелудочковой недостаточностью, снижением сердечного выброса, падением давления заклинивания в легочной артерии, выраженной периферической вазодилатацией и сосудистым коллапсом. АД при этом бывает критически снижено, пульс приобретает нитевидный характер.

Типичным проявлением передозировки опиоидов является развитие комы. При оценке внешнего вида больных бросается в глаза резкое сужение зрачков, имеющих вид «булавочных проколов». При тяжелой гипоксии мозга миоз может сменяться мидриазом с отсутствием реакции зрачков на свет. Отме-

чается угнетение внешнего дыхания с уменьшением его глубины и частоты, вплоть до полного прекращения дыхательных движений.

Кома при передозировке наркотиков подразделяется на простую (неосложненную) и осложненную, которая проявляется различной неврологической симптоматикой.

Коматозное состояние у больных опиоидной наркоманией часто бывает вызвано не изолированным отравлением опиоидами, а смешанной интоксикацией.

А. Steentoft и соавт. (1994), исследовавшие протоколы судебно-медицинского вскрытия 437 лиц, умерших в Дании от передозировки наркотиков в 1991—1992 гг., сообщают об обнаружении в крови более чем половины из них этанола либо этанола в сочетании с производными бензодиазепина. В этой же стране, по секционным данным, в 30 % случаев положительный тест на содержание метадона в плазме крови коррелировал с положительным результатом на содержание этанола [Wise R.A., 1988].

В США, где в последние годы отмечено массовое злоупотребление оксикодонам и зарегистрировано несколько сотен случаев смертельной передозировки, получены наблюдения сочетанной летальной интоксикации оксикодонам и клоназепамом. Высказывается предположение, что смертность при сочетанной интоксикации опиоидами и бензодиазепинами обусловлена не только синергическим нейросупрессивным действием веществ обеих групп, но и угнетением метаболизма опиоидов под действием бензодиазепинов [Burrow D.L. et al., 2003].

Исследование K.W. Simonsen (1993) позволило обнаружить этанол в плазме крови у 29 из 62 больных наркоманией, умерших в Дании в 1989—1991 гг. Сходные соотношения наблюдаются в Австралии (что, по-видимому, отражает общие популяционные закономерности, характерные для больных наркоманией). Например, S. Darke и соавт. (1997) сообщают об обнаружении этанола в крови более чем у половины погибших от передозировки героина.

К числу факторов риска смертельной передозировки героина относятся тот или иной период воздержания от наркотиков, предшествующий последнему употреблению, и сочетанная опиоидно-алкогольная интоксикация [Fugelstad A. et al., 2003]. Описаны случаи смертельной передозировки героина с низкими плазменными концентрациями морфина и относительно высокими концентрациями этанола [Rajs J., Fugelstad A., 2000].

Повышение риска летальной супрессии дыхательных центров при новом употреблении наркотика после периода воздержания объясняется уменьшением или исчезновением (в зависимости от продолжительности воздержания) толерантности к опиоидам.

Характерным и наиболее опасным для жизни больного осложнением передозировки опиоидов является некардиогенный отек легких.

Патогенез отека легких при передозировке опиоидов до конца не изучен. Обсуждаются следующие возможные патогенетические механизмы: повышение проницаемости легочных капилляров, обусловленное гипоксией, уменьшение сократимости миокарда с остро возникающим нарушением венозного оттока крови из малого круга, центральная супрессия дыхания, первичное токсическое влияние опиоидов на альвеолы и капилляры, острый анафилактический шок [Detmeyer R. et al., 2000].

Другим характерным типом поражения легких при передозировке опиоидов является острая пневмония, характеризующаяся высокой летальностью [Остапенко Ю.Н., 2002].

К числу типичных осложнений передозировки опиоидов относится поражение почек.

Поражение почек при передозировке наркотиков представляет собой результат многозвенного патологического процесса. Кома, вызванная нейросупрессивным действием опиоидов, служит причиной длительного неподвижного пребывания больного в одной и той же, нередко неестественной, позе. Возникающие при этом нарушения кровообращения приводят к развитию синдрома позиционного сдавления (СПС) с поражением скелетной мускулатуры (рабдомиолизом) и поступлением миоглобина в плазму крови. Миоглобинурия вызывает поражение почечных канальцев и развитие острой нефропатии (более подробно вопросы поражения почек, связанного со злоупотреблением опиоидами, рассмотрены в главе 5).

Ранним признаком поражения почек (которое нередко имеет скрытый характер) является повышение сывороточных уровней креатинфосфокиназы (КФК) и трансаминаз — аланин-трансаминазы (АЛТ) и аспартат-трансаминазы (АСТ).

Более редким осложнением является синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром). В некоторых случаях возникают параличи и парезы конечностей, обычно в сочетании с брахиальным или люмбо-сакральным плекситом [Chan P. et al., 1995; Mielke-Ibrahim R. et al., 1995; Kumar R. et al., 1999].

Выделяют следующие основные причины смерти при передозировке опиоидов:

- 1) необратимая остановка дыхания;
- 2) аспирация рвотных масс, аспирационная пневмония (синдром Мендельсона) и респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ);
- 3) отек легких;
- 4) острая пневмония;

- 5) угнетение сердечной деятельности;
- 6) острое поражение почек.

Обсуждается также роль анафилактических реакций в та-
натогенезе при острых отравлениях опиоидами. Секционные
исследования указывают на массивную дегрануляцию тучных
клеток и повышение уровня триптазы в плазме крови умер-
ших от передозировки опиоидов [Edston E., van Hage-Hams-
ten M., 1997].

Предикторами неблагоприятного прогноза при передози-
ровке опиоидов являются сочетанная интоксикация (опиои-
ды и неопиоидные ПАВ), висцеральные и неврологические
нарушения [Webb L. et al., 2003].

Определенные клинические особенности имеет передози-
ровка метадона. Опасность его немедицинского употребления
заключается в отсроченном начале и пике фармакологиче-
ского и токсического действия. Лица, злоупотребляющие ме-
тадоном, часто успевают оставить место и компанию, в кото-
рых метадон был принят, и при достижении опасных кон-
центраций препарата в крови остаются без помощи [Bel-
lusk J., 2003].

В тех странах, где применяются программы лечения мета-
доном, отмечается рост количества передозировок, обуслов-
ленных его немедицинским употреблением. В 2001 г. в США
было зафиксировано 10 725 случаев поступления больных с
передозировкой метадона в отделения неотложной медицин-
ской помощи, что примерно вдвое превысило соответствующий
показатель 1999 г. [Brust J.C.M., 2004].

Неотложная помощь при передозировке опиоидов

Неотложная терапия при передозировке опиоидов включает
следующие основные направления лечебных мероприятий:

- реверсию угнетающего респираторного действия нарко-
тика (антидотную детоксикацию);
- респираторную поддержку;
- противошоковые мероприятия.

Срочные лечебные мероприятия при передозировке опио-
идов в первую очередь подразумевают парентеральное (пред-
почтительно внутривенное) введение налоксона. При отсут-
ствии возможности внутривенного введения препарат назна-
чают внутримышечно или подкожно. Следует принимать во
внимание, что если при внутривенном введении максималь-
ное фармакологическое действие налоксона развивается че-
рез 2—3 мин, то при внутримышечной или подкожной инъ-
екции этот период увеличивается в среднем до 15—20 мин.

Начальная доза налоксона составляет 2 мг. При отсутствии
эффекта или недостаточно быстром обратном развитии симп-
томов передозировки наркотиков производятся повторные

болюсные введения 2—4 мг налоксона в суммарной дозе до 20 мг [Brust J.C.M., 2004]. В связи с резистентностью к налоксону состояния передозировки парциальных агонистов и смешанных агонистов-антагонистов — бупренорфина, буторфанола, налбуфина — требуют применения более высоких доз налоксона.

Отсутствие реакции на налоксон, вводимый в дозе 20 мг, указывает на необходимость поиска иных или сопутствующих причин коматозного состояния, в том числе прогрессирующей церебральной аноксемии.

При относительно легкой степени передозировки опиоидов, когда снижение уровня сознания не сопровождается респираторной супрессией, налоксон во избежание провокации синдрома отмены вводится в значительно меньших дозах — 0,4—0,8 мг и лишь при отсутствии реакции на препарат — по 2 мг каждые 2—3 мин. Следует, однако, помнить, что в начальной фазе передозировки опиоидов может создавать ложное впечатление о незначительной тяжести состояния, и недостаточные лечебные мероприятия способны создать угрозу жизни больных.

Важно принимать во внимание, что период полувыведения героина и большинства других опиоидов, подвергающихся злоупотреблению, превышает период полувыведения налоксона. В связи с этим при недостаточно продолжительном дробном введении налоксона фаза реверсии симптомов передозировки и восстановления витальных функций может смениться новой фазой респираторной супрессии с угрозой жизни больного. Весьма продолжительной может быть персистенция высоких плазменных концентраций метадона и особенно его еще более пролонгированного аналога LAAM. В связи с этим повторное введение налоксона с мониторингом витальных функций при передозировке наркотиков должно продолжаться не менее 24 ч, а при интоксикации опиоидами пролонгированного действия — в течение еще более длительного периода.

Эксперты обсуждают вопрос о целесообразности распространения налоксона в среде больных наркоманией для снижения риска летальной передозировки опиоидов [Lenton S.R., Hargreaves K.M., 2000].

В связи с угнетением внешнего дыхания, гиперкапнией и гипоксемией больным с передозировкой опиоидов проводят искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Из-за частой рвоты, вызванной действием опиоидов на хеморецепторы нейронов триггер-зоны, и высокого риска аспирации рвотных масс эндотрахеальная интубация должна предшествовать введению антидотов. Интубация трахеи проводится превентивно и в тех случаях передозировки опиоидов, когда у больных отсутствует выраженное угнетение внешнего дыхания [Nelson L.S., 1998].

Для повышения системного АД вводят электролитные инфузионные растворы. Внутривенная капельная инфузия проводится осторожно в связи с возможностью развития отека легких. Сосудистый тонус и АД нередко восстанавливаются самопроизвольно по мере устранения гипоксемии и увеличения объема циркулирующей крови (ОЦК) [Brust J.C.M., 2004].

Прессорные амины для коррекции гемодинамики при передозировке опиоидов применяются редко. Выраженный сосудистый коллапс и значительное снижение давления в малом круге кровообращения представляют показания для введения добутамина и его аналогов, обычно в высоких дозах.

При обнаружении симптомов сочетанной интоксикации опиоидами и производными бензодиазепина антидотная детоксикация включает внутривенное введение антагониста бензодиазепиновых рецепторов флумазенила.

Помимо трех перечисленных направлений неотложных лечебных мероприятий, при передозировке наркотиков проводится симптоматическая терапия, направленная на коррекцию водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса.

Гиперферментемия у больных наркоманией, перенесших передозировку опиоидов с развитием СПС, требует проведения мероприятий, направленных на предупреждение или лечение острой почечной недостаточности (ОПН). Методом выбора является проведение срочного диализа с целью удаления миоглобина из плазмы крови [Rice E.K. et al., 2000; Splendiani G. et al., 2001].

К числу неотложных вмешательств при компартмент-синдроме как компоненте СПС относится фасциотомия, своевременное проведение которой позволяет улучшить прогноз здоровья и жизни больных.

Особые случаи передозировки опиоидов

К этой категории относятся случайные и крайне тяжелые отравления опиоидами у лиц, занимающихся контрабандой наркотиков. В подавляющем большинстве причиной передозировки служит разрыв пакета с героином или другим наркотиком, находящегося в желудке или других отделах ЖКТ перевозчика. Общая масса перевозимых подобным образом веществ обычно составляет сотни граммов, а в ряде случаев может достигать килограмма.

Смерть наступает быстро в связи с очень большим количеством наркотика, поступающего в кровь. В одном из наблюдений летальной передозировки героина у перевозчика наркотиков концентрация морфина в крови достигала 120 мг/л, а концентрация 6-МAM — 184 мг/л [Joynt B.P., Mikhael N.Z., 1985; цит. по J.C.M. Brust, 2004].

Огромные дозы героина в сочетании с высокой степенью его очистки (повышающей рентабельность контрабанды) в

отсут
помо
шанс
П
случа
родни
необх
стоян
мощи

Син
употр
синдр
очеред
(напр
имеет
дении
ки к с
антиги
психот
Мал
пичны
48—72
Физ
в изве
основн
виваю

Осно

Тревога
Нервоз
Раздраж
Укороч
Влечени
Мидриа
Снижен
Повыше
Тахикар
Артери
Слабост

отсутствие немедленной реанимационно-токсикологической помощи обычно не оставляют перевозчикам наркотиков шансов на выживание.

Передозировка наркотиков у контрабандистов вследствие случайного разрыва упаковки нередко происходит в международных аэропортах или их окрестностях, что ставит вопрос о необходимости своевременного выявления этих опасных состояний и организации эффективной токсикологической помощи.

3.5. Синдром отмены опиоидов

Синдром отмены обычно развивается через 6—18 ч после употребления последней дозы наркотика. Темпы развития синдрома отмены определяются рядом факторов, в первую очередь фармакокинетическими особенностями опиоидов (например, при зависимости от метадона состояние отмены имеет более отсроченное начало, чем при внутривенном введении препаратов снотворного мака). Психоактивные добавки к опиоидам (например, производные бензодиазепина или антигистаминные средства) также могут пролонгировать их психотропное действие.

Максимальное развитие абстинентных симптомов в типичных случаях героиновой наркомании отмечается через 48—72 ч после употребления наркотика.

Физиологические проявления синдрома отмены опиоидов в известной мере представляют собой противоположность основным фармакологическим эффектам этих веществ, развивающимся в период наркотической интоксикации.

Основные проявления синдрома отмены опиоидов

Тревога, беспокойство
Нервозность
Раздражительность
Укороченный и поверхностный сон
Влечение к наркотику
Мидриаз
Снижение аппетита
Повышение температуры тела
Тахикардия
Артериальная гипертензия
Слабость

Потливость

Озноб

Пилоэрекция («гусиная кожа»)

Зевота

Слезотечение

Ринорея и чиханье

Повышенная секреция бронхиальных желез, аускультативные хрипы в легких

Боли в туловище и конечностях

Диарея

Схваткообразные боли в животе

Тошнота и рвота

Учащенное дыхание

Повышение тонуса скелетной мускулатуры

Тремор

Оживление сухожильных рефлексов

Акатизия

Сексуальные дисфункции

Если во время наркотического опьянения АД и ЧСС снижаются, то абстинентное состояние характеризуется артериальной гипертензией и тахикардией (необходимо отметить, что средние величины повышения АД и ЧСС при отмене героина или других опиоидов уступают соответствующим показателям у больных алкоголизмом с алкогольным абстинентным синдромом). Снижение чувствительности дыхательных центров к повышенной концентрации двуокси углерода в крови под действием опиоидов сменяется ее повышением, которое обуславливает возникновение тахипноэ. Угнетение кишечной перистальтики и запоры, развивающиеся под действием морфина и его аналогов, в период отмены наркотика сменяются усилением моторики кишечника и диареей и т.д. Еще одним примером подобного рода является возникновение в структуре абстинентного синдрома эрекции и эякуляции у мужчин, оргазма и меноррагии у женщин. К числу немногих исключений относятся тошнота и рвота, характерные как для опиоидной интоксикации, так и для синдрома отмены.

Тревожно-аффективные проявления абстинентного синдрома и повышение гемодинамических показателей у больных

опийной
тер [Боха
Синдр

зуются об
вых тел

Необх
ной нарк

живаемо
ции и др

мены опи
Интер

стояние
стинентн

зависимо
субъекти

опасен дл
синдром,

В отли
рой депр

ях не ос
смотря н

рушения
доз), и

напомина
стически

чья связ
да (по кр

ются без
важно, ха

нием и х
рассмотр

Опа
экситот

возник
что в с

торых
нервно

яния, т
для ф

того, п
и алко

Пос
важной
нарком

отсутст

Особен
жение им
приимчи

опийной наркоманией обычно носят содружественный характер [Бохан Н.А. и др., 2005; Пронина Н.А. и др., 2005].

Синдром отмены опиоидов во многих случаях характеризуется обезвоживанием, кетоацидозом и появлением кетоновых тел в моче. В крови нередко определяется лейкоцитоз.

Необходимо принимать во внимание, что больным опийной наркоманией свойственно преувеличение тяжести переживаемого ими абстинентного состояния (феномен аггравации и другие психопатологические проявления синдрома отмены опиоидов подробно рассматриваются в главе 4).

Интересно отметить, что синдром отмены опиоидов — состояние крайне тягостное по сравнению с алкогольным абстинентным синдромом и для многих лиц с наркотической зависимостью почти непереносимое (по крайней мере в их субъективном представлении), сам по себе значительно менее опасен для здоровья больных, чем алкогольный похмельный синдром, и почти никогда не угрожает их жизни.

В отличие от синдрома отмены алкоголя состояние острой депривации опиоидов даже в наиболее тяжелых случаях не осложняется развитием судорожных синдромов, несмотря на предрасполагающие к этому метаболические нарушения (например, тканевое обезвоживание и кетоацидоз), или неблагоприятно протекающих состояний, напоминающих острую энцефалопатию Вернике или амнестические синдромы корсаковского типа. Острые делирии, чья связь с ОАС представляется нам несомненной, никогда (по крайней мере по нашим наблюдениям) не развиваются без участия лекарственного фактора и, что немало важно, характеризуются относительно благоприятным течением и хорошим прогнозом (более подробно эти вопросы рассмотрены в главе 4).

Опасность острых алкогольных расстройств заключается в эксцитотоксических эффектах возбуждающих аминокислот, возникающих в период отмены алкоголя у зависимых лиц, что в сочетании с алиментарным дефицитом тиамина и некоторых других биогенных веществ приводит к повреждению нервной ткани. Нелеченые алкогольные абстинентные состояния, таким образом, создают метаболические предпосылки для формирования алкогольной энцефалопатии и, кроме того, повышают риск возникновения судорожных состояний и алкогольного делирия.

Поскольку алиментарные расстройства не играют такой важной роли в патогенезе мозговых изменений при опийной наркомании, это можно рассматривать как одну из причин отсутствия фатальной угрозы даже при тяжелых формах ОАС.

Особенностью синдрома отмены опиоидов является снижение иммунной защиты, что проявляется повышенной восприимчивостью больных к острым неспецифическим инфек-

циям и склонностью к обострению хронических внутренних болезней.

Продолжительность синдрома отмены определяется фармакокинетическими особенностями наркотика, тяжестью физической и психической зависимости от него. Немаловажное значение имеет характер лечения (если оно проводится). При лечении абстинентных состояний они продолжаются в зависимости от характера терапии от 3 до 10 дней и редко затягиваются до 12—15 дней. В отсутствие лечения продолжительность этих расстройств может существенно возрасти.

Предметом разногласий являются состояния затяжных (протрагированных) синдромов отмены и псевдоабстинентных состояний. Одни исследователи считают эти понятия синонимами, другие настаивают на их разграничении. Вне зависимости от точки зрения разных авторов следует, видимо, признать, что речь идет о гетерогенной по механизмам развития и клиническим проявлениям группе расстройств.

Принято считать, что псевдоабстинентные состояния, развивающиеся на отдаленных этапах отвыкания от опиоидов, имеют преимущественно аутопсихогенный характер и обусловлены влечением к наркотику. Вместе с тем у лиц с подобными состояниями отмечаются не только специфические для ОАС вегетативные расстройства, которые с той или иной степенью теоретического допущения можно было бы отнести на счет аутопсихогенного фактора, но и повышенная чувствительность дыхательного центра продолговатого мозга к гиперкапнии [Jasinski D.R., 1981]. Это указывает на более глубокий уровень физиологических сдвигов и затрудняет ответ на вопрос о причинно-следственных связях.

Объективные признаки псевдоабстинентных состояний в сочетании с поведением, направленным на поиск наркотика, отмечены также у лабораторных животных с экспериментально вызванной зависимостью от морфина спустя несколько месяцев после его отмены [Nash P. et al., 1973].

3.6. Постабстинентный период и ремиссия наркомании

Период острой отмены опиоидов и постабстинентный период не имеют четкой границы. В период госпитального лечения наркомании с долей условности можно считать, что постабстинентный период начинается с адаптации к антагонистам опиоидных рецепторов, при которой их повторное назначение не вызывает реабстинентных реакций.

Постабстинентный период является переходным между активной фазой и ремиссией наркомании (в тех случаях, когда ремиссия развивается) и характеризуется практическим отсутствием физической зависимости от опиоидов при сохранении признаков психической зависимости.

Типичным для постабстинентного периода (особенно для его ранней фазы) является значительная выраженность психопатологических проявлений опиоидной зависимости. Психическое состояние больных наркоманией в этой фазе болезни характеризуется снижением настроения, выраженными и стойкими нарушениями сна, тревожно-фобическими и ипохондрическими переживаниями. Именно в постабстинентный период, когда пациент находится в состоянии «неустойчивого равновесия» [Пятницкая И.Н., 1994], риск развития рецидива болезни очень высок в связи с сохраняющимся и нередко выраженным влечением к наркотику, которое может принимать непреодолимый характер, особенно при эмоциональных стрессах или возникновении резидуальных абстинентных симптомов.

Постабстинентный период характеризуется постепенной нормализацией соматического состояния и обменных процессов («восстановлением измененного гомеостаза», по И.Н. Пятницкой, 1994). Для ранней фазы постабстинентного периода, как и для периода острой отмены опиоидов, характерно снижение иммунитета, с которым связана легкость возникновения острых и обострения хронических висцеральных заболеваний. Как это нередко отмечается и при алкоголизме, регулярный прием опиоидов и других ПАВ маскирует симптоматику многих соматических и неврологических нарушений, и зачастую лишь длительная отмена наркотика способствует их проявлению и распознаванию.

Продолжительность постабстинентного периода определяется взаимодействием ряда факторов, в том числе продолжительностью болезни, тяжестью наркотической зависимости, фармакокинетическими особенностями опиоидов, общим состоянием физического и психического здоровья зависимых лиц. Считается, что в среднем она близка к 30 дням.

Продолжительность персистенции и тяжесть резидуальных абстинентных проявлений во многом определяются характером лечения наркомании (в тех случаях, когда оно проводится). Эти показатели существенно снижаются при активном использовании патогенетически обоснованных методов лечения, в том числе опиоидных антагонистов. Прием налтрексона в ряде случаев поначалу обостряет абстинентную симптоматику, однако систематический прием препарата обычно позволяет добиться ее быстрого и полного исчезновения.

Ремиссия опийной наркомании характеризуется длительным воздержанием от употребления опиоидов и полным отсутствием признаков физической зависимости от них (тогда как психическая зависимость от наркотика лишь ослабляется, а в наиболее благоприятных случаях принимает латентную форму). У больных постепенно нормализуются психическое

состояние и обменные процессы, восстанавливаются сон и аппетит.

Длительное воздержание от употребления опиоидов и других ПАВ способствует повышению иммунитета. В ряде случаев в период длительной ремиссии у больных наркоманией отмечается самопроизвольное улучшение течения многих инфекционных заболеваний, в том числе хронических гепатитов и ВИЧ-инфекции.

Ремиссии наркомании различаются по количественным (продолжительность) и качественным характеристикам.

Количественные показатели ремиссии характеризуют частоту ее достижения в популяции больных наркоманией и общую продолжительность воздержания от употребления наркотиков.

Величины количественных показателей ремиссии существенно отличаются по данным разных авторов. Т.А. Киткина (1993), основываясь на данных литературы, сообщает о годичной ремиссии у 5—38 % больных опийной наркоманией. Многолетняя и тем более пожизненная ремиссия болезни достигается значительно реже.

Качественные характеристики ремиссии включают наличие или отсутствие эпизодов возвращения к опиоидам («микрорецидивов»), характер и тяжесть психических нарушений. Типология ремиссии определяется также характером и тяжестью вторичных аддиктивных расстройств, наиболее распространенной формой которых является викарное злоупотребление алкоголем.

Необходимо отметить, что вопрос правомерности констатации истинной ремиссии наркомании у лиц, прекративших употребление опиоидов, но злоупотребляющих неопиоидными ПАВ, в том числе алкоголем, является предметом дискуссий.

У многих больных на ранних стадиях ремиссии отмечается повышенная восприимчивость к психотравмирующим воздействиям. Это создает почву для систематической актуализации патологических мотиваций в форме стержневого аддиктивного феномена — патологического влечения к ПАВ. Актуализация патологических мотиваций, а также ее фармакорезистентность являются главными факторами, определяющими низкие количественные и качественные показатели ремиссии при опийной наркомании и неблагоприятный прогноз болезни.

3.7. Влияние опиоидов на плод.

Абстинентный синдром плода и новорожденного

Злоупотребление опиоидами во время беременности приводит к задержке внутриутробного и постнатального роста. Психическое развитие детей, матери которых злоупотребляют

опиоидами, нередко сопровождается задержкой развития психомоторных и когнитивных навыков. У этих детей часто диагностируется синдром гиперактивности с дефицитом внимания.

Примечательно, что усыновленные в раннем возрасте дети больных героиновой наркоманией матерей демонстрируют нормальный уровень интеллектуального развития и обучаемости, но при этом обнаруживают некоторые затруднения при выполнении психометрических тестов [Ornoy A. et al., 2001].

Предполагается, что в основе нарушений развития плода и новорожденного вследствие злоупотребления опиоидами лежат изменения чувствительности нейронов locus coeruleus и нарушения метаболизма нейротрансмиттеров. Возможно также подавление экспрессии генов, регулирующих процессы физического роста и развития нервной системы [Ledigo A., 1997].

Абстинентный синдром плода и новорожденного (АСПН), или фетальный синдром отмены, служит проявлением опиоидной зависимости, развивающейся у плода вследствие хронического употребления опиоидов его матерью.

Тяжесть проявлений АСПН определяется степенью физической зависимости материнского организма от опиоидов. Как правило, АСПН имеет более выраженные проявления, если мать находится в активной фазе наркомании и злоупотребляет «уличными» опиоидами, и менее выраженные в тех случаях, когда мать принимает опиоиды в рамках контролируемой заместительной терапии (например, в рамках метадон-новых программ).

Критическая отмена опиоидов у матери, страдающей опиоидной зависимостью, может привести к выкидышу или преждевременным родам. Тяжелое течение АСПН в ряде случаев заканчивается фетальным дистрессом, аспирацией мекония и смертью плода [Rementeria J.L., Nunag N.N., 1973; Thomas C.S., Osborn M., 1988; цит. по J.C.M. Brust, 2004].

Клинические проявления АСПН практически идентичны синдрому отмены опиоидов у взрослых лиц. Существенным различием между перечнями абстинентных симптомов у взрослых больных и новорожденных является отсутствие у младенцев большинства нарушений психики и поведения. Кроме того, у новорожденных с синдромом отмены опиоидов могут отмечаться судорожные проявления, которые сравнительно редко наблюдаются у взрослых, страдающих опиоидной зависимостью.

Состояние новорожденных определяется сочетанием симптомов нарушений развития и абстинентной симптоматики: масса тела снижена, дети выглядят (а часто и бывают) недо-

Основные проявления абстинентного синдрома плода и новорожденного

Беспокойство

Раздражительность

Плаксивость

Бессонница

Затруднения при грудном вскармливании

Частый стул

Повышение температуры тела

Потливость

Слезотечение

Тошнота и рвота

Учащенное дыхание (в ряде случаев — респираторный дистресс-синдром новорожденных)

Повышение тонуса скелетной мускулатуры

Тремор

Оживление сухожильных рефлексов

ношенными, возбуждены, часто чихают и зевают, громко и визгливо плачут, очень мало спят, беспрестанно сосут большие пальцы кистей или кулачки. Если матери злоупотребляют героином, то у 1—4 % новорожденных отмечаются судорожные состояния.

Дефицит массы тела усугубляется нарушениями питания. Дети плохо берут грудь или отказываются от груди, у них часто снижен аппетит, дискоординированы сосательные и глотательные движения.

В тех случаях, когда матери злоупотребляют героином или другими короткодействующими опиоидами, симптомы отмены у детей появляются в течение 24 ч после рождения.

У младенцев, рожденных матерями, принимающими метадон, АСПН развивается на 2—3-й день после рождения, имеет более затяжное и тяжелое течение. Судорожные синдромы отмечаются в 5—20 % подобных случаев [Chiriboga C.A., Ferrigno D.M., 1996; Kandall S.R. et al., 1999].

Смертность младенцев, страдающих АСПН, при отсутствии лечения может достигать 90 % [Brust J.C.M., 2004]. Чаще всего дети умирают в течение 1-й недели после рождения [Jaffe J.H., 1990; Raut P.C. et al., 1996].

Основные причины смерти при АСПН — гипогликемия, дефицит кальция, внутричерепное кровоотечение, сепсис, менингит или комбинация перечисленных состояний [Kahn E.J. et al., 1969; Zelson C. et al., 1973; Klenka H.M., 1986; цит. по J.C.M. Brust, 2004].

Лечение АСПН проводится с применением барбитуратов, производных бензодиазеина и нейролептиков фенотиазинового ряда, в первую очередь хлорпромазина (аминазина). Используют также кратковременную заместительную терапию метадон и другими опиоидами. В России разрешено применение с этой целью трамадола и тримеперидина (промедола). Барбитураты и производные бензодиазеина назначают с противосудорожными целями, нейролептики — для оказания седативного влияния, опиоиды — для устранения собственно абстинентной симптоматики, при которой воздействия лекарственных препаратов трех перечисленных выше групп недостаточно. В США для купирования АСПН нередко используется парегорик (смесь камфорной настойки опия и этилового спирта).

АСПН является одним из факторов, формирующих предрасположение к злоупотреблению ПАВ (в том числе к алкоголизму) у потомства больных опишной наркоманией.

3.8. Клинические проявления хронического злоупотребления опиоидами.

Диагностика опиоидной зависимости

Злоупотребление опиоидами обычно характеризуется значительными изменениями внешнего облика, психического состояния и состояния физического здоровья больных. В некоторых случаях, однако, систематическое употребление наркотиков и сформированная физическая зависимость не сопровождаются выраженными внешними проявлениями, так что родственники потребителей опиоидов могут годами ничего не знать об их пристрастии.

Диагностика опишной наркомании основывается на следующих критериях:

- быстро нарастающие расстройства психики и поведения;
- заметное снижение успехов в учебе и профессиональной деятельности, сужение круга интересов;
- изменение круга общения;
- расстройства питания, заметное снижение массы тела;
- расстройства сна, изменение суточных ритмов сна и бодрствования;
- определение наркотиков и их метаболитов в моче.

В типичных случаях манифестными симптомами злоупотребления опиоидами являются расстройства психики и поведения.

Больные становятся раздражительными, агрессивными, эмоционально неустойчивыми. Быстро наступает отчуждение от родных и близких, появляются лживость и скрытность, изменяется (всегда в худшую сторону) круг общения. Нарастает и в некоторых случаях приобретает крайние формы эгоцентризм. Снижается интерес к учебе и работе, появляется безответственность. Пациенты систематически не выполняют взятые на себя обязательства. Настораживающими косвенными признаками аддиктивных расстройств являются прежде несвойственные пациентам денежные траты и склонность к образованию долгов.

Тяжесть нарушений психики и поведения у больных опийной наркоманией определяется не столько продолжительностью болезни, сколько преморбидными особенностями личности.

Для систематического и в то же время скрытого от родных инъекционного употребления наркотиков больные часто и надолго уходят из дома. Большая часть времени тратится не столько на употребление наркотика, сколько на поиск средств для его приобретения и само приобретение, нередко затрудненное. В других случаях пациенты подолгу запираются в ванной или своей комнате, что (если это не было свойственно им раньше) бросается в глаза окружающим. В связи с хроническим запором больные могут подолгу засиживаться в уборной.

Злоупотребление опиоидами характеризуется нарушениями пищевого поведения и быстрой, бросающейся в глаза окружающим, потерей массы тела.

Безусловное значение для диагностики наркомании имеет частое и резкое изменение аффективного состояния больных, чередование периодов раздражения и благодушия. Если эмоциональные перепады сопровождаются заметным изменением величины зрачков, то диагноз злоупотребления опиоидами (или неопиоидными ПАВ) практически не вызывает сомнений. Констатация наркомании становится бесспорной, когда к перечисленным выше симптомам добавляются расстройства сна, особенно если они возникают у лиц молодого возраста.

Типичным для больных опийной наркоманией является изменение суточного ритма: смещенное за полночь засыпание и позднее пробуждение.

Эпизодическое злоупотребление опиоидами в некоторых случаях может стимулировать либидо, однако сформированная опиоидная зависимость характеризуется стойким снижением полового влечения.

Косвенным указанием на высокую вероятность употребления наркотиков служит выявление антител к HBV, HCV и HIV-1 у лиц молодого возраста.

Окончательная верификация диагноза наркомании происходит при обнаружении ПАВ и их метаболитов в биологических жидкостях (наиболее доступным способом диагностики, не требующим участия специалистов-наркологов, является выявление метаболитов ПАВ в моче с помощью иммунохроматографических тест-систем).

Г л а в а 4

ПСИХОПАТОЛОГИЯ ОПИОИДНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

Систематическое злоупотребление опиоидами и опиоидная зависимость характеризуются широким спектром психопатологических проявлений.

Психические расстройства у больных опийной наркоманией сопутствуют всему течению болезни, претерпевая закономерное утяжеление и усложнение, и приобретают максимальное клиническое выражение в период острой отмены опиоидов, отражая тягостные проявления абстинентного синдрома. Практически во всех случаях психопатологические состояния обнаруживают тенденцию к затяжному течению, сохраняясь в том или ином виде в период ремиссии.

Психические нарушения пограничных психопатологических регистров оказывают неблагоприятное влияние на течение и прогноз наркомании, являются одной из ведущих причин недостаточного удержания пациентов в лечебных программах и развития рецидива болезни.

Изучение психических нарушений при опийной наркомании на основе спецификации отдельных сфер психической деятельности, традиционно выделяемых в классической психопатологии (восприятие, сознание, мышление и пр.), и анализа изменений в них проводилось и проводится многими исследователями [Надеждин А.В., 1995; Благов Л.Н. и др., 2002; Погосов А.В., Барбина Е.М., 2002; Lee T.M. et al., 2002], и усилия авторов данной книги в этом направлении были бы излишними.

Основное внимание в этой главе уделено механизмам развития и закономерностям динамики отдельных типов психических расстройств, их типологической характеристике и взаимоотношениям друг с другом.

4.1. Типология психических нарушений

В контексте этого обсуждения мы считаем необходимым разграничение таких понятий, как *психические нарушения у больных опийной наркоманией* и *психопатологические проявле-*

ния опиоидной зависимости. Первое понятие включает все психические расстройства, выявляемые у больных, в том числе коморбидные (сопутствующие) наркомании и приобретенные; второе — лишь расстройства, имманентные злоупотреблению опиоидами и обусловленные этим злоупотреблением, а также предрасполагающие к нему.

В соответствии с закономерностями происхождения, развития и трансформации психических расстройств они могут быть разделены на три основные категории:

- 1) проаддиктивные расстройства;
- 2) собственно аддиктивные расстройства;
- 3) метааддиктивные расстройства.

Проаддиктивные расстройства представляют собой совокупность преморбидных личностных особенностей, предрасполагающих к злоупотреблению ПАВ. К числу этих особенностей относятся конституционально обусловленные низкие пороги восприятия неблагоприятных внешних воздействий, склонность к ипохондрическим реакциям, эгоцентризм, истерические черты, аффективная неустойчивость, импульсивность, недостаточный контроль влечений и поведения, социопатические тенденции и другие проявления девиации личности.

Очевидно, что в формировании проаддиктивных психопатологических феноменов существенную роль играет не только конституция, но и факторы семейно-социального влияния — неправильное воспитание, воздействие со стороны делинквентного окружения в пубертатном периоде и др. [Надеждин А.В., 2004; Пятницкая И.Н., 2004; Roberts A., 2000; Ferdinand R.F. et al., 2001; Baker A. et al., 2002].

На особую врожденную конституцию лиц, злоупотребляющих ПАВ, указывают многие авторы [Бориневич В.В., 1963; Найденова Н.Г., 2002; Рохлина М.Л., 2002; Гофман А.Г., 2003; Пятницкая И.Н., Шаталов А.И., 2004; Kraepelin E., 1915; Bleuler E., 1920; Beitchman J.H. et al., 2001].

Е. Staehelin (1967) в классическом руководстве по психиатрии выделяет такие признаки особой преморбидной психофизической конституции больных наркоманией, как повышенная ранимость, лабильность вегетативных функций с легкостью возникновения головокружения, обмороков, кишечных расстройств, нарушений сна, склонность к переходу психических явлений в физические¹.

В соответствии с утверждением Е. Staehelin, лицам, предрасположенным к употреблению наркотиков, «присущи от

¹S. Freud (1895) обозначал данный феномен понятием «конверсия». В соответствии с современным психиатрическим лексиконом он определяется термином «соматизация».

природы... психические свойства, которые у людей, не имеющих этих предрасположений, появляются лишь после длительного злоупотребления... ядами, т.е. прежде всего "стирание", "выхолащивание" (entkernung) личности». Автор выделяет такие психоконституциональные стигмы предрасположения к злоупотреблению ПАВ, как повышенная впечатлительность, легкость возникновения тревоги, неуверенность в себе, склонность к импульсивным эмоциональным реакциям, прежде всего к дисфории. Среди характерологических стигм особой врожденной конституции лиц, употребляющих наркотики, E. Staehelin упоминает безволие (указывая на преобладание среди больных наркоманией «безвольно разнузданных» лиц), беспринципность, отсутствие склонности и привычки к труду, а также ряд истерических и невротических черт.

Практическим специалистам хорошо известно, что, несмотря на известную степень неспецифичности предрасположения к аддиктивным заболеваниям, у отдельных категорий пациентов наркологической клиники существует тропизм к определенным ПАВ. Анализ особенностей личности и преморбидных характеристик лиц, отдающих предпочтение опиоидам, кокаину или галлюциногенам, позволяет обнаружить заметные отличия у этих категорий наркологических больных. Высказываемая нами точка зрения в целом не противоречит многочисленным наблюдениям переходов больных от одних веществ к другим [Савченков В.А. др., 2000; Чирко В.В., Демина М.В., 2002], а также наблюдениям сочетанного употребления двух и более ПАВ (полинаркомании).

Несмотря на то что E. Staehelin и другие авторы описывают больных наркоманией как психопатических личностей, наши собственные данные свидетельствуют о наличии достоверных преморбидных психопатических черт менее чем у половины лиц, злоупотребляющих опиоидами. Вместе с тем в период сформированной наркотической зависимости (а в ряде случаев и на ранних этапах употребления наркотиков) подавляющее большинство наблюдавшихся нами пациентов демонстрировали выраженные проявления личностной девиации [Сиволап Ю.П., 2003]. Это указывает, по нашему мнению, на приобретенный в период болезни (*метааддиктивный*), а не преморбидный характер личностных расстройств у больных опийной наркоманией.

В обсуждении вопроса о стремительно развивающейся и в ряде случаев крайне тяжелой патологической эволюции личности, обусловленной опиоидной зависимостью, представляется уместным использование концепции К. Jaspers (1913), указывавшего на различие между *врожденной психической конституцией* и *приобретенной психической диспозицией*.

Клиническое наблюдение больных опийной наркоманией и анализ динамики развития их болезни показывают, что эти

пациенты могут иметь особую, *проаддиктивную*, психофизи-
ческую конституцию, предрасполагающую к злоупотребле-
нию ПАВ вообще и опиоидами в частности, либо — в период
эпидемии наркотизма при крайне высокой его «контагиозно-
сти», особенно резко проявляющейся в молодежной среде, —
не иметь таковой [Пятницкая И.Н., Найденова Н.Г., 2002;
Пятницкая И.Н., Шаталов А.И., 2004].

Очевидно, что степень выраженности особых психокон-
ституциональных стигм определяет и степень предрасполо-
женности к формированию наркотической зависимости и
«ядерная» группа больных формируется в первую очередь из
лиц с выраженными проаддиктивными особенностями ду-
шевного склада.

Собственно аддиктивные расстройства представляют собой
совокупность патологических мотиваций, связанных с субъек-
тивной потребностью в опиоидах либо альтернативных
ПАВ, причем в целом ряде случаев эта потребность приобре-
тает витальный характер. Витализация субъективной потреб-
ности в наркотиках уравнивает ее с висцерогенными потреб-
ностями (например, потребностью в питании и размноже-
нии) и с так называемыми фундаментальными психологиче-
скими потребностями индивида, по А. Maslow (1971) —
потребностью в самовыражении, признании, защите и др.

На клиническом уровне витальная потребность в наркоти-
ках проявляется феноменом патологического влечения к
ПАВ, рассматриваемого многими авторами [Альтшулер В.Б.
и др., 1998; Надеждин А.В., 2000; Иванец Н.Н., Виннико-
ва М.А., 2002; Клименко Т.В., Субханбердина А.С., 2002;
Рохлина М.Л., 2002; Чирко В.В., Демина М.В., 2002] в каче-
стве стержневого психического расстройства при наркомани-
ях и лежащего в основе аддиктивного поведения больных.

Аддиктивное поведение на различных стадиях наркомании
подвергается количественному и качественному transforma-
ции, что обусловлено взаимодействием ряда факторов, в том
числе фазными состояниями болезни. Например, влечение к
опиоидам в период формирующейся ремиссии может транс-
формироваться во влечение к алкоголю или другим неопио-
идным ПАВ.

К категории собственно аддиктивных феноменов примы-
кает группа метааддиктивных расстройств. Эта группа включа-
ет психопатологические проявления фазных состояний, обу-
словленных наркотической зависимостью (например, психо-
патологические компоненты синдрома отмены опиоидов и
абстинентные психозы), и нажитые типы психопатологиче-
ского реагирования, сформированные в результате хрониче-
ской интоксикации опиоидами.

Различие между метааддиктивными (обусловленными хро-
нической интоксикацией опиоидами) и сопутствующими

наркоманиями, но при этом относительно самостоятельными психическими расстройствами иллюстрируется метааддиктивным и истинным типами дисфорических состояний у больных, рассмотренными в разделе 4.4. Если первые являются облигатным симптомом опиоидной зависимости и представляют собой наиболее распространенный тип аффективных нарушений у больных, то вторые характеризуются относительной самостоятельностью и независимостью от течения наркомании, отражая сопутствующие аддиктивным расстройствам или независимые от них психоорганические процессы.

Деление психических нарушений на проаддиктивные, собственно аддиктивные и метааддиктивные представляется правомерным не только для опиоидной наркомании, но и для злоупотребления неопиоидными ПАВ, например алкоголем. При этом очевидно, что психопатологическое своеобразие нажитых (метааддиктивных) психических расстройств обусловлено особенностями фармакологических эффектов различных ПАВ, что обуславливает отличия этих расстройств при отдельных типах аддиктивных заболеваний.

В соответствии с принадлежностью к различным психопатологическим регистрам психопатологические проявления опиоидной зависимости подразделяются на непсихотические (пограничные), наблюдающиеся у всех без исключения больных, и психотические, значительно менее распространенные.

Непсихотические психические нарушения характеризуются ранним развитием, формируясь уже в инициальной стадии употребления опиоидов и во всех случаях предваряя появление очевидных физических признаков наркотической зависимости.

Непсихотические психопатологические состояния преобладают у больных опиоидной наркоманией в период острой отмены опиоидов. В постабстинентном периоде и на отдаленных этапах отвыкания от наркотиков расстройства непсихотических регистров определяют весь спектр психических нарушений.

В отличие от непсихотических расстройств психозы при опиоидной наркомании развиваются только в развернутых стадиях болезни и практически не наблюдаются вне синдрома отмены опиоидов.

Пограничные психопатологические состояния при опиоидной наркомании представлены четырьмя основными категориями:

- расстройствами невротического спектра;
- мотивационными нарушениями и стойкими изменениями личности;
- аффективными расстройствами;
- расстройствами пищевого поведения.

4.2. Расстройства невротического спектра

Психопатологической симптоматике невротического регистра у лиц, злоупотребляющих ПАВ, уделяется сравнительно немного внимания в психиатрической и наркологической, особенно отечественной, литературе. Даже в трудах наиболее авторитетных исследователей проблемы наркоманий почти исключительно представлены описания нарушений влечения, аффективных расстройств, специфических изменений личности и расстройств адаптации и практически не рассматриваются невротические симптомы. В тех случаях, когда в клинических иллюстрациях упоминаются отдельные симптомы и синдромы, принадлежность которых к невротическому кругу не вызывает сомнений, их адекватная психопатологическая оценка, как правило, отсутствует. Между тем расстройства невротического спектра занимают весьма заметное место в ряду психопатологических проявлений опийной наркомании, тесно связаны с быстро развивающимися в ходе наркотизации специфическими изменениями личности и нередко оказывают решающее влияние на течение и прогноз болезни.

Невротические нарушения при опийной наркомании подразделяются на следующие основные формы:

- тревожные и фобические расстройства;
- ипохондрические расстройства;
- расстройства сна;
- вегетативные расстройства;
- астенические состояния.

Вегетативные расстройства и астенические состояния у больных опийной наркоманией тесно связаны с фазными состояниями и обычно не наблюдаются вне абстинентных и ранних постабстинентных периодов (если к этим расстройствам нет конституционального предрасположения). Две эти клинические категории имеют неспецифический характер, не включаются в структуру затяжных невротических образований (в отличие от тревожно-фобических и ипохондрических расстройств), не оказывают влияния на формирование специфических изменений личности у больных, не имеют прогностического значения и поэтому не подвергаются здесь специальному анализу.

Подобно другим пограничным психопатологическим состояниям, расстройства невротического спектра у злоупотребляющих опиоидами лиц характеризуются ранним развитием и во всех случаях предшествуют появлению признаков физической зависимости от наркотика.

Более чем у 80 % больных уже в первые месяцы употребления опиоидов отмечается периодически возникающая немотивированная тревога. В развернутых стадиях наркомании тревога становится осевым симптомом расстройств невротического спектра.

ческого
ский ф
симпто
тельно
сма
образо
специф
шения
дами л
не тол
ческих
врозоп

Фор
дов пр
сопров
возник
ний, с
ния дей
этих пе
опиоид

Поя
зависим
перман
о необ
Осевым
ся стой
тного с
рый мь
невроти
ляется у

Фоби
состоян
ный хар
треблен
мены ф
наркоти
увеличе
ко прис
котичес

В раз
ся одни
опиоидн
сии.

¹ Возн
очевидно
дам; скор
номенов.

ческого спектра и формирует своего рода «психопатологический фон», на котором развиваются или усиливаются другие симптомы непсихотических психических нарушений. Значительное повышение тревоги предваряет также развитие рассматриваемых ниже острых абстинентных психозов. Таким образом, усиление тревоги выступает в роли основного и неспецифического психопатологического маркера общего ухудшения психического состояния у злоупотребляющих опиоидами лиц (очевидно, что сходная закономерность отмечается не только при опиийной наркомании, но и при других психических заболеваниях, проявляющихся невротической или неврозоподобной симптоматикой).

Формирование психофизической зависимости от опиоидов при их систематическом употреблении во всех случаях сопровождается вначале эпизодическим, а затем регулярным возникновением монотематических фобических переживаний, связанных с ожиданием дискомфорта после прекращения действия наркотика. Увеличение глубины и длительности этих переживаний соответствует нарастанию толерантности к опиоидам¹.

Появление первых признаков сформированной физической зависимости от наркотика и синдрома отмены сопровождается перманентной охваченностью больных тревожными мыслями о необходимости своевременного употребления наркотика. Осевым симптомом данного невротического феномена является стойкий страх, связанный с ожиданием развития абстинентного состояния. Этот психопатологический феномен, который мы считаем одним из ключевых симптомов расстройств невротического спектра при опиийной наркомании, представляется уместным обозначить термином «фобия отмены».

Фобия отмены наряду со стремлением к удовольствию и состоянию «беспроблемности» приобретает у больных витальный характер и служит главным мотивом к продолжению употребления наркотика. Иными словами, невротические феномены формируют психопатологическую основу влечения к наркотику и являются одной из главных причин постепенного увеличения употребляемых доз опиоидов, несмотря на нередко присутствующее у больных критическое отношение к наркотической зависимости и стремление к ее преодолению.

В развернутых стадиях наркомании фобия отмены является одним из главных факторов, способствующих усугублению опиоидной зависимости и препятствующих развитию ремиссии.

¹ Возникновение и углубление психических нарушений не имеет очевидной причинной связи с нарастанием толерантности к опиоидам; скорее можно говорить об определенном параллелизме этих феноменов.

Можно сказать, что фобия отмены и другие невротические феномены, устраняемые приемом очередной дозы наркотика, создают основу для негативного подкрепляющего действия опиоидов (negative reinforcement), в то время как стремление к получению удовольствия способствует формированию их позитивного подкрепляющего эффекта (positive reinforcement).

Отмеченная двойственность субъективной потребности в систематическом потреблении опиоидов позволяет проводить разграничение между первичными и вторичными формами влечения к наркотику у лиц с опиоидной зависимостью (очевидно, что аналогичные соотношения могут наблюдаться и при зависимости от других ПАВ, в частности при злоупотреблении алкоголем).

Клиническими разновидностями фобии отмены являются «страх абстинентного состояния» (abstinence fear) [Milby J.B. et al., 1994] и «фобия детоксикации» (detoxification phobia) [Eklund C. et al., 1997] у лиц, получающих поддерживающую терапию метадонот (methadone maintenance therapy — ММТ). Эти фобические феномены, как психогенное наложение на физическую зависимость от метадона, рассматриваются в качестве одного из основных препятствий к прекращению его приема реципиентами метадоновых программ [Kleber H.D., 2003].

Как показали наши собственные наблюдения участников ММТ, обратившихся в клинику им. С.С. Корсакова для преодоления зависимости от метадона, стойкая боязнь развития тягостного состояния отмены наряду с появлением объективных признаков ОАС является одной из главных причин безуспешности попыток больных уменьшить дозы метадона и тем более полностью прекратить его прием [Сиволап Ю.П. и др., 2003].

Невротическое ожидание развития абстинентного состояния в период госпитального лечения больных нередко принимает вид «страха третьего дня». Даже при достаточном эффекте проводимых лечебных процедур и хорошем самочувствии на инициальной стадии терапии у многих пациентов сохраняется стойкое тревожное ожидание ухудшения состояния на 3—4-й день отмены наркотика.

В большинстве случаев «страх третьего дня» обусловлен не столько собственным опытом переживания абстинентных состояний отдельными пациентами, сколько коллективными и во многом мифологизированными представлениями о закономерностях течения синдрома отмены, характерных для популяции лиц, страдающих опиоидной зависимостью.

С повышенным уровнем тревоги тесно связано развитие ипохондрических расстройств у лиц, злоупотребляющих опиоидами.

Тревожно-ипохондрические нарушения во многом определяют психическое состояние больных в период острой отмены опиоидов и ранний постабстинентный период. Эти нарушения обнаруживают «психологически понятные связи» [в терминах К. Jaspers (1913)] с другими непсихотическими психопатологическими феноменами и пронизывают всю аффективную сферу больных.

Ипохондрическая симптоматика у лиц с опиоидной зависимостью характеризуется выраженным полиморфизмом, при этом основным симптомом ипохондрии является описанный К. Jaspers (1913) феномен *психической рефлексии*.

Больным опиоидной наркоманией свойственны такие проявления психической рефлексии, как стойкая прикованность внимания к телесным ощущениям и собственному эмоциональному состоянию, перманентная неудовлетворенность ими и настойчивое стремление к их улучшению наиболее привычным и притягательным способом — путем употребления опиоидов или альтернативных ПАВ.

Стремление к улучшению собственного психофизического состояния в период госпитального лечения проявляется систематическими и настойчивыми просьбами о назначении врачом дополнительных лекарственных средств.

Стойкая неудовлетворенность больных собственным самочувствием в период отвыкания от наркотика нередко приводит к тому, что настойчивые просьбы о назначении дополнительных лекарственных средств принимают противоречивый и взаимоисключающий характер. Так, многие пациенты просят назначить им лекарства, устраняющие тревогу и «депрессию»¹ и одновременно с этим — препараты, повышающие уровень бодрствования. Больные наркоманией стремятся к продолжительному сну либо, в крайнем случае, выраженной седации (достигаемой, например, с помощью завышенных доз бензодиазепинов) и в то же время тяготеют сонливостью и заторможенностью, вызванными действием психотропных препаратов.

Пациенты способны обращаться с просьбами о назначении дополнительных лекарств по несколько десятков раз в день, но при этом зачастую оказываются не в силах объяснить, в чем заключается переживаемый ими и требующий медикаментозной коррекции дискомфорт. Подобные состояния, которые нам представляется уместным обозначить термином «аддиктивные дистонии», наиболее характерны для больных с выраженными проявлениями ипохондрического

¹ Под «депрессией» больные наркоманией обычно понимают дисфорические состояния, связанные с тягостным переживанием абстинентного дискомфорта и влечением к наркотику, рассмотренные в разделе 4.4.

развития личности и доминируют в психическом состоянии больных в фазе угасания абстинентной симптоматики и в ранней фазе постабстинентного периода.

Трудно дифференцируемый и полиморфный характер обсуждаемых расстройств позволяет говорить об их принадлежности к протопатическим слоям нажитых в ходе болезни психопатологических сдвигов. Стойкий характер этих состояний, отражающий высокий уровень тревоги и выраженные расстройства влечений, обычно свидетельствует о высоком риске преждевременного выхода больных из лечебных программ и раннего развития рецидива наркомании.

Примечательная особенность тревожно-ипохондрических нарушений заключается в отсутствии их отчетливой корреляции с объективной тяжестью синдрома отмены опиоидов.

Характерным проявлением тревожно-ипохондрических нарушений у лиц с опиоидной зависимостью служит выделенный нами феномен *аддиктивного опережения*. Этот феномен заключается в том, что, несмотря на недавнее употребление наркотика, отсутствие или малую выраженность абстинентных симптомов, пациенты при поступлении в клинику тяготеют к преувеличению тяжести собственного состояния, стремятся найти у себя проявления синдрома отмены и пытаются убедить в их наличии врачей с целью упреждающего проведения лечебных мероприятий.

Феномен аддиктивного опережения отмечается не только в период госпитального лечения больных. Этот специфичный для опиоидной зависимости психопатологический механизм, в известной мере отражающий фобию отмены, лежит в основе ускоренного повышения субъективно потребной ежедневной дозы наркотика. В страхе перед тягостным абстинентным дискомфортом лица с опиоидной зависимостью принимают наркотик раньше и в большей дозе, чем этого требует их объективное состояние. Таким образом, наряду с патофизиологическим феноменом — фармакологической толерантностью, имеющей тенденцию к постоянному возрастанию вследствие систематического употребления опиоидов, у многих больных еще более стремительно возрастает «психическая толерантность» к наркотику как психопатологический феномен.

По нашему мнению, ничем иным, кроме как функционированием механизма аддиктивного опережения, не объяснить безуспешность большинства попыток больных опиоидной наркоманией преодолеть опиоидную зависимость путем замещения привычного «уличного» наркотика (героина или дериватов снотворного мака) более слабыми официальными опиоидами (например, кодеинсодержащими лекарственными препаратами, бупренорфином или трамадолом) с последующей постепенной их отменой.

Дробная отмена опиоидов была бы возможной в попытках самостоятельного лечения (подобно тому, как нередко она успешно реализуется в клинических условиях), если бы не присущий больным стойкий витальный страх состояния отмены, не только препятствующий снижению привычной дозы вызвавшего зависимость вещества, но и побуждающий к ее периодическому повышению.

Нет сомнений, что сходные закономерности препятствуют отказу от приема метадона зависимыми лицами, принимающими препарат в программах заместительной терапии.

Примечательно, что тревожно-ипохондрические нарушения в период ОАС и в раннем постабстинентном состоянии выявляются у подавляющего большинства больных, хотя в преморбидном периоде наркомании ипохондрические реакции отмечаются менее чем в 20 % случаев.

Разительное несоответствие между сравнительно небольшой распространенностью преморбидных ипохондрических реакций и очень высокой частотой тревожно-ипохондрических нарушений в активной фазе болезни позволяет прийти к заключению, что опиоидная зависимость способствует формированию ипохондрического развития личности *per se*, даже без индивидуального предрасположения к данному типу психических расстройств. Тревожно-ипохондрическая симптоматика, таким образом, может считаться имманентной опиоидной зависимости и рассматриваться в качестве одного из предпочтительных типов нажитого психопатологического реагирования у больных опиной наркоманией.

Типичные проявления расстройств невротического спектра при опиной наркомании иллюстрируются следующим клиническим наблюдением.

П а ц и е н т В., 23 года, без определенных занятий. Проходил стационарное лечение в 2002 г.

Диагноз. Опиная наркомания, синдром отмены опиоидов (F11.3). Хронический вирусный гепатит С, полиэтиологическое поражение печени.

Из анамнеза. Дед по отцовской линии злоупотреблял алкоголем. Мать пациента обладает твердым, целеустремленным характером, отличается высокой работоспособностью. Руководит отделом в проектно-институте. Все свободное от работы время посвящает семье и дому. Отец пациента много лет злоупотребляет алкоголем, неоднократно лечился, в настоящее время находится в состоянии длительной ремиссии. Работает в строительстве. Подобно жене, отличается высокой работоспособностью, требовательностью к себе и окружающим. По мнению родных и собственному признанию, отличается более мягким характером, чем жена. В связи с постоянной производственной занятостью никогда не имел возможности заниматься воспитанием детей. Винит себя в том, что «упустил сына», переложил ответственность за его воспитание на жену, «просмотрел» пристрастие сына к наркотикам. Старший брат пациента —

ответственный, «типичный отличник», никогда не доставлявший забот родителям — с отличием окончил школу и институт, делает успешную карьеру в торговой компании.

Пациент рос здоровым, веселым, общительным. По словам родителей, всегда был добрым, легко мог подарить своим товарищам любые свои вещи или игрушки. До 7-го класса школы получал только отличные отметки, ровно успевал по всем предметам, не отдавая явного предпочтения каким-либо из них. В старших классах стал успевать хуже в связи с изменением интересов: часто проводил время в компании приятелей, появился интерес к девочкам, начал посещать дискотеки.

После школы самостоятельно поступил в институт. Оказавшись в студенческой среде, почувствовал себя взрослым и способным на самостоятельную жизнь. Много времени проводил в компаниях сокурсников, развлекался. Быстро запустил учебу. На 2-м курсе (в возрасте 18 лет) несколько раз употреблял марихуану. Спустя год, находясь в обществе приятелей, принимающих наркотики, впервые употребил героин (путем вдыхания через нос). Употребление наркотика позже объяснял тем, что не хотел выглядеть трусом в глазах девушки, присутствовавшей при коллективном употреблении. Почувствовал тошноту, сонливость, заболела голова. Несмотря на это, спустя неделю вновь употребил героин, на этот раз испытал удовольствие. С той поры стал употреблять героин примерно раз в неделю в течение 2 мес с постепенным повышением дозы. Зависимым от наркотика себя не считал, полагал, что в любое время может отказаться от него. Однако при этом почти постоянно думал о героине, старался найти информацию о нем в Интернете. В этот период в состоянии В. появилась нервозность, не ускользнувшая от внимания родителей. В ответ на расспросы о здоровье пациент отговаривался перегруженностью в институте, хотя в ту пору совсем перестал уделять внимание учебе. Временами ощущал безотчетную тревогу; чаще всего такие эпизоды возникали через 2—3 дня после очередного употребления героина. С этого времени, встречая на улице работников милиции, пациент всякий раз испытывал страх, что его могут остановить и задержать по подозрению в употреблении наркотиков. Не мог избавиться от мучительных опасений быть задержанным, подвергнутым следствию и суду. Боялся, что его внешний вид может навести милиционеров на подозрения о наркотиках. Успокаивал себя тем, что в связи с интраназальным употреблением героина у него нет следов инъекций на руках.

Употребляя героин, В. с удовольствием отмечал, что наркотик прогоняет неприятные мысли, создает ощущение комфорта и полного жизненного благополучия. Употребление героина участилось до 2—3 раз в неделю.

Примерно через 4 мес после первой пробы героина по совету приятелей ввел героин внутривенно. Испытал значительно большее, чем прежде при интраназальном употреблении, удовольствие. Внутривенные инъекции быстро приняли систематический характер.

В один из дней, наутро после очередной инъекции героина, почувствовал неизъяснимую тревогу, подавленность. Не мог отделаться от ощущения, что на него надвигается какая-то беда. Поспешил к знакомому сбытчику героина. После внутривенной инъекции наркотика успокоился, повеселел. На следующее утро проснулся с

плохим настроением. Возникло опасение, что состояние может ухудшиться, поэтому решил предупредить это ухудшение с помощью героина. Тут же ему в голову пришла паническая мысль, что у него развилась зависимость от героина и теперь он обречен на пожизненный прием наркотика. Решил, что сегодня примет героин в последний раз. С этого периода (5,5 мес после первой пробы) употребление героина стало ежедневным с быстрым нарастанием дозы.

Часто ловил себя на желании увеличить дозу героина, чтобы дольше чувствовать себя спокойным. По утрам постоянно чувствовал тревогу, подавленность, угнетенность. Вскоре к утреннему психическому дискомфорту присоединились физические признаки отмены героина: познабливание, слезотечение, чиханье, боли в ногах и спине. Пациент терзался противоречиями: с одной стороны, испытывал страх, что становится все более зависимым от героина, с другой — боялся развития еще большего, чем прежде, психического дискомфорта и «спасался от плохих мыслей» с помощью новой инъекции. Появились опасения, что он может заболеть СПИДом или гепатитом. Несмотря на постоянные мысли о фатальных последствиях злоупотребления героином, увеличил частоту его приема до 2 раз в сутки. В этот же период услышал о смертельной передозировке героина у бывшего одноклассника. Часто (особенно по утрам) испытывал ужас от мысли, что и сам может погибнуть подобным образом, однако, по собственному признанию, спасался от этих опасений опять-таки с помощью очередной дозы наркотика.

Больной полностью сменил круг общения. Поддерживал контакты лишь с одним-двумя сбытчиками героина и несколькими знакомыми наркоманами. Совсем забросил учебу. Образовалась большая академическая задолженность; возникла угроза отчисления из института. Дома был нервозен, раздражителен. Появились скрытность, лживость. Прежде веселый, открытый пациент стал угрюм, немногословен. В ответ на расспросы родителей о том, что с ним происходит, легко взрывался, кричал, чтобы его оставили в покое.

В конце 2000 г. пациент признался родителям, что давно принимает героин. По инициативе матери прошел курс лечения на дому с помощью частнопрактикующего врача. Отмену наркотика переносил тяжело. Курс лечения продолжался 6 дней, после чего врач объявил о завершении лечения, при этом рекомендовал прием лекарств для коррекции сна (предположительно нейролептиков и транквилизаторов). Несмотря на прием лекарств, у больного сохранялись выраженные затруднения засыпания, сниженное настроение, стойкие тревожные опасения, что «будет еще хуже». Тайком от родителей позвонил приятелю, тот посоветовал принять 2 капсулы трамадола (100 мг) и вызвался привезти их сам. После употребления трамадола В. почувствовал облегчение, однако на следующий день (через 3 сут после прекращения лечения) самочувствие вновь ухудшилось. Почувствовал, что дольше терпеть не сможет. Объяснив, что необходимо съездить по институтским делам, уехал из дому и принял героин. С этого дня употребление героина вновь приняло ежедневный характер, хотя перед каждой инъекцией пациент уверял себя, что эта доза наркотика — последняя. Через неделю был уличен матерью в употреблении наркотиков и помещен на стационарное лечение в частную клинику. Курс лечения продолжался 2 нед.

После выписки из клиники (в феврале 2001 г.) чувствовал себя хорошо, воздерживался от приема героина в течение 14 мес. В психическом состоянии В. произошли благоприятные изменения: вновь стал веселым, открытым, дружелюбным. Погасил академическую задолженность в институте. Восстановил контакты с прежними приятелями. Иногда выпивал в их компании. Однажды, наутро после употребления примерно 300 г виски, появились боли в ногах, озноб, жидкий стул. Состояние напоминало синдром отмены героина. Испугавшись повторения подобного состояния, В. прекратил употребление алкоголя.

В мае 2002 г. поссорился с девушкой, оказывавшей, по мнению родителей пациента, благотворное влияние на него. Тяжело переживал конфликт, «назло ей» употребил героин интраназально, почувствовал выраженное облегчение. На следующий день проснулся в страхе: терзался раскаянием, боялся, что девушка и родители обо всем узнают; настороженно прислушивался к собственным ощущениям, опасаясь развития «ломки». Несмотря на ее отсутствие, с целью преодоления тревоги и общего психического дискомфорта еще раз принял героин, уверяя себя, что делает это в последний раз.

Употребление наркотика сразу же стало систематическим, быстро появились признаки физической зависимости. Вновь возникли нервозность, раздражительность. Постоянно испытывал тревогу. По совету приятеля «для успокоения нервов» начал принимать феназепам. Сначала хватало 1—2 мг препарата в сутки, затем суточная доза достигла 4—5 мг. Опять-таки с целью преодолеть тревогу и эмоциональное напряжение несколько раз выпивал, чувствовал выраженное облегчение, однако наутро после алкогольных эксцессов состояние бывало гораздо хуже, чем после изолированного употребления героина: отмечал головную боль, сильную дрожь в теле, выраженный и трудно определяемый психический дискомфорт. Вскоре мать заметила перемены в поведении сына и настояла на его помещении в клинику. Последнее употребление героина произошло накануне вечером. В этот же день, стремясь избавиться от тревоги и быстро заснуть, пациент принял 3 мг феназепама.

Психическое состояние при поступлении в клинику. Пациент выглядит подавленным, угнетенным, не очень охотно рассказывает о себе и своей болезни. Признается, что не хочет травмировать родителей, присутствующих при беседе, неприятными подробностями употребления наркотиков, а также испытывает стыд перед врачами, осуждающими, как он предполагает, его пристрастие к героину. Высказывает опасения, что вскоре у него разовьется «ломка». По слову уверения врачей, что лечение будет эффективным и страдать ему не придется, пациент ненадолго успокаивается, затем спрашивает, какие снотворные назначают в этой клинике. Сообщает, что готов терпеть даже боли, но боится бессонницы. Просит провести ему тщательное обследование. Высказывает опасение, что раньше мог заразиться вирусами гепатита или СПИДа. С тревогой справляется у персонала, насколько достоверным может быть отрицательный результат исследования.

В отделении быстро сходится с другими больными наркоманией. Подробно расспрашивает их о применяемых в клинике методах лечения. В ответ на шутку одного из пациентов о том, что никакого

лечения не проводится и ему придется «ломаться на сухую», меняется в лице, обращается за разъяснениями к другим больным, затем к дежурному врачу. Узнав, что это была шутка, ненадолго успокаивается. Просит врача назначить ему «побольше лекарств», обезболивающих и снотворных. Говорит, что боится плохого самочувствия и бессонницы и предпочел бы провести во сне целую неделю («чтобы спать и ничего не чувствовать»).

Соматическое состояние. Несколько ниже среднего роста, обычного телосложения. Упитанность ниже нормы (дефицит массы тела примерно 7 кг). Кожные покровы обычного вида, влажные. Сердечные тоны глуховатые, ритмичные, ЧСС 18 в 1 мин, АД 110/70 мм рт. ст. При волнении (например, при обсуждении темы возможного инфицирования ВИЧ) ЧСС и АД увеличиваются. Патологических изменений в органах дыхания не определено. Нижний край печени мягкий, выступает на 2 см ниже края реберной дуги.

Неврологическое состояние. Выраженные проявления вегетативной дисфункции, заметно усиливающиеся при волнении больного: гипергидроз, тремор, побледнение лица. Симптомов очагового поражения ЦНС не отмечено.

Лабораторные показатели. Повышение АСТ, АЛТ, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) до 78, 56 и 130 МЕ соответственно. Антитела к HCV.

Электроэнцефалографическое исследование. Вариант энцефалограммы, соответствующий норме.

Консультация гепатолога. Гепатомегалия; лабораторные показатели и данные анамнеза свидетельствуют о наличии хронического вирусного гепатита С (ВГС) и полиэтиологического поражения печени.

Лечение и динамика состояния. При поступлении больному назначены клонидин (клофелин), тиаприд, тианептин (коаксил), ал-празолам (ксанакс), натрия вальпроат (депакин). В дальнейшем в связи с усилением тревожно-фобических и ипохондрических расстройств, а также стойких нарушений сна в схему были введены диазепам (реланиум), миртазапин (ремерон), клозапин (азалептин). Проводилась инфузионная терапия.

Несмотря на активное применение психотропных лекарственных средств, в течение всего периода отмены и раннего постабстинентного периода у больного сохранялись высокий уровень тревоги и стойкие опасения ухудшения состояния. Максимальная выраженность невротических проявлений была отмечена на 3—4-е сутки воздержания от опиоидов и на 8-е сутки после отмены, когда пациенту было объявлено о практическом завершении курса детоксикации и о предполагаемом снижении дозировок лекарственных средств. В течение всего периода лечения, особенно в указанные дни, пациент по несколько раз в течение дня обращался к сотрудникам клиники с многочисленными жалобами, в частности на тревогу, «депрессию», мигрирующие боли в туловище и конечностях и др. После назначения препаратов, устраняющих тревогу, больной жаловался на увеличение слабости. Ни в один из дней больной не был удовлетворен своим состоянием, несмотря на отсутствие выраженных признаков синдрома отмены на фоне проводимой терапии. Самочувствие ненадолго улучшалось при введении плацебо-препаратов вне зависимости от характера жалоб. Резкое усиление тревоги

с выраженными вегетативными нарушениями (гипергидрозом, тахикардией, колебаниями АД) было отмечено при обнаружении антител к HCV. Больной настойчиво расспрашивал лечащего врача о прогнозе вирусного гепатита, о возможности развития цирроза печени. Спрашивал, насколько серьезный вред печени нанесен при употреблении феназепама и спиртных напитков.

На 16-й день лечения психическое состояние пациента нормализовалось. Выписан из клиники с рекомендацией контролируемого приема налтрексона, миртазапина, клозапина. Пациент высказывал установку на полное воздержание от ПАВ. Психическое состояние при выписке характеризовалось умеренной и отчасти корригируемой ипохондрической настроенностью.

Катамнестические данные. Пациент в течение 11 дней (по мере восстановления функции сна) принимал клозапин, в течение 2 мес — миртазапин, в течение 8 мес — налтрексон. Был аккуратен в контрольных встречах с врачом, внимательно относился к рекомендациям. Регулярно справлялся о необходимости дополнительных анализов для оценки состояния печени. В течение 8 мес воздерживался от употребления ПАВ. Более поздние сведения о больном отсутствуют.

Приведенное наблюдение демонстрирует раннее развитие и быстрое закрепление невротических расстройств в период становления опиоидной зависимости (следует, правда, оговориться, что у данного пациента, по-видимому, имеется более выраженное, чем у многих других больных опиной наркоманией, предрасположение к тревоге и другим проявлениям невротического реагирования).

Основными невротическими симптомами в рассмотренном случае являлись тревога и стойкие опасения, связанные с угрозой развития абстинентного состояния (фобия отмены). Очевидно, что именно эти невротические симптомы играли ключевую роль в продолжении употребления героина, несмотря на обоснованные опасения по поводу углубления зависимости. Примечательно, что стремление к превентивному (упреждающему появлению тревоги и других проявлений психического дискомфорта) употреблению героина отмечалось у больного еще до возникновения первых признаков развития физической зависимости от наркотика.

Приведенный пример наглядно иллюстрирует, что в борьбе мотивов у больных опиной наркоманией, даже при критическом отношении к болезни, стремление уйти от неприятных переживаний с помощью очередной дозы наркотика оказывается значительно сильнее страха перед перспективой закрепления зависимости, передозировкой наркотика или другими последствиями интоксикации. Типичной в проанализированном случае является полиморфная тревожно-ипохондрическая симптоматика, приобретающая предельное клиническое выражение в период максимальных проявлений синдрома отмены опиоидов.

В продемонстрированном клиническом наблюдении заслуживает внимания характерное для многих больных опийной наркоманией (особенно для пациентов с конституционально обусловленной склонностью к тревоге) развивающееся в период воздержания от опиоидов стремление избавиться от невротических переживаний с помощью транквилизаторов и алкоголя, а также описанное пациентом атипичное абстинентное состояние, развившееся после употребления сравнительно небольшого количества алкоголя и проявившееся вегетативно-алгической симптоматикой, напоминающей ОАС.

Особую категорию среди больных опийной наркоманией составляют пациенты с крайне тяжелыми и прогрессирующими ипохондрическими нарушениями, свидетельствующими о неблагоприятном ипохондрическом варианте патологического развития личности. Доля этих больных среди лиц, злоупотребляющих опиоидами, составляет приблизительно 10 %.

Пациентов указанной категории характеризуют следующие клинико-психопатологические особенности.

- Низкие пороги чувствительности к боли и другим проявлениям дискомфорта (возможно, обусловленные врожденной конституцией).
- Очень быстрое нарастание толерантности к опиоидам и, следовательно, столь же быстрое увеличение регулярно употребляемых доз наркотика (охарактеризованный выше *феномен аддиктивного опережения* у этих больных приобретает характер *феномена сверхопережения*).
- Тяжелые и затяжные психические нарушения всего пограничного спектра с преобладанием тревожно-фобических и дистимических расстройств.
- Стойкая фиксация на телесных ощущениях и постоянный анализ собственного психофизического состояния со стабильно низкой его оценкой.
- Крайняя степень непереносимости дискомфорта и резко выраженная нетерпеливость.
- Ригидность суждений, склонность к сверхценным образованиям.
- Выраженные вторичные аддиктивные расстройства (с предпочтением алкоголя и лекарственных препаратов снотворно-седативной группы) и полинаркоманические тенденции.
- Практически безремиссионное течение болезни.

Кроме того, типичными для большей части этих больных являются достаточный уровень осознания значимости проблемы наркотической зависимости и критическое отношение к собственной измененности, а также более выраженное, чем у других пациентов, стремление к лечению при значительно худших его результатах.

Большинство пациентов с неблагоприятным типом ипохондрического развития личности отличаются опытом многократного неэффективного лечения, поверхностными познаниями в психиатрии и психофармакологии. В активной фазе болезни они обычно заняты перманентным поиском «безопасных» альтернатив опиоидам.

Влечение к наркотику больные с неблагоприятным типом ипохондрического развития личности объясняют не стремлением к состоянию эйфории, а плохим самочувствием, желанием избавиться от тревоги. Эти пациенты значительно чаще других больных наркоманией пытаются самостоятельно преодолеть высокую толерантность к опиоидам с помощью лекарственных препаратов, приобретаемых в сфере незаконного оборота, либо путем массивного употребления алкоголя (что почти никогда не позволяет достичь ремиссии).

Неблагоприятный тип ипохондрического развития личности при опиойной наркомании иллюстрируется следующим клиническим наблюдением.

П а ц и е н т Т., 25 лет, без определенных занятий. Проходил стационарное лечение в 2001 г.

Диагноз. Опиойная наркомания, синдром психической зависимости от опиоидов (F11.2). Хронический вирусный гепатит С, полиэтиологическое поражение печени, острый токсический гепатит. Носительство ВИЧ.

Из анамнеза. Дед по отцовской линии злоупотреблял алкоголем. Мать мягкая, добрая, «безответная», целиком посвятившая себя сыну. Отец был крайне несдержан, агрессивен, привлекался к уголовной ответственности после уличной драки. В течение многих лет злоупотреблял алкоголем, в состоянии опьянения был злобен, избивал жену. Умер в возрасте 42 лет в психиатрической больнице, куда был помещен предположительно в связи с острым алкогольным психозом.

Пациент — единственный ребенок в семье. Рос физически здоровым, активным, общительным. Лидировал в детских коллективах. Мать, страдавшая от пьянства отца и боявшаяся, что семейные скандалы отрицательно скажутся на развитии ребенка, проявляла повышенную заботу о нем. Много работала, стремясь «накормить и одеть» сына лучше других. С дошкольных лет высоко оценивала его интеллектуальные способности; говорила сыну, что он умнее своих сверстников и что ему суждено большое будущее.

В школе Т. поначалу был в числе первых по успеваемости, но уже с 4-го класса успехи в учебе стали снижаться. Отличался своенравием и высокомерным отношением к учителям. Болезненно реагировал на недостаточно высокую, по его мнению, оценку его способностей. Со сверстниками был своенравен, драчлив. Любил подчинять себе товарищей и легко добивался этого. В старших классах школы начал выпивать.

Школу окончил с преобладанием удовлетворительных отметок, однако самоуверенно заявлял, что сможет поступить в любой вуз.

Сдал экз
был при
Во в
алкоголь
возможн
рищем за
менее 1—
дели вме
нем по 3
хмельного
жизни, Т
вым, удач
заведения
тилендион
В 1999
большую
Долго не
позже объ
льных неу
впервые н
тику буква
инъекциям
дозы геро
в течение
Поведение
«дерганым
себя по не
вость, вздр
зависимым
утрам, на с
постели, чу
стоянии уг
шла деньги
на небольш
что развива
перспектив
вал, что бы
нимал его т
В течени
мечена пере
гулярного п
вал вещи из
деньги, выр
нако и их н
всех родстве
ми милиции
осужден.
Многокра
героина путе
хостимулятор
ла и нитразе
за помощью
ние помогало

Сдал экзамены в технический институт, но не выдержал конкурса и был призван в армию.

Во время службы несколько раз выпивал (единичный характер алкогольных эксцессов объясняет редкостью предоставлявшейся возможности). После демобилизации совместно с армейским товарищем занялся коммерцией. В этот период пациент регулярно (не менее 1—2 раз в неделю) употреблял алкоголь, обычно в конце недели вместе с компаньоном. Пил преимущественно водку, в среднем по 300—500 г. Алкоголь переносил хорошо, пьянел мало. Похмельного синдрома наутро не испытывал. Вспоминая этот период жизни, Т. сообщал, что чувствовал себя сильным, предприимчивым, удачливым и пил «ради пущего веселья». Посещал игорные заведения и дискотеки. Несколько раз употреблял марихуану и метилendioксиметамфетамин (МДМА, «экстази»).

В 1999 г. после рискованной финансовой операции Т. потерял большую сумму денег и еще некоторое время выплачивал долги. Долго не имел работы. В это время стал систематически выпивать, позже объясняя это переживаниями по поводу своих профессиональных неудач и ощущением отсутствия перспективы. В том же году впервые интраназально употребил героин. Пристрастился к наркотику буквально с первых доз и быстро перешел к внутривенным инъекциям. Уже через месяц не мог обходиться без ежедневной дозы героина, еще через 2 нед — без двукратного его употребления в течение суток. Суточная доза наркотика стремительно возрастала. Поведение пациента резко изменилось: будучи и до этого нервным, «дерганным», теперь он был постоянно взвинчен, легко выходил из себя по незначительным поводам. В состоянии Т. появилась пугливость, вздрагивал при резких звуках. Сам рассказал матери, что стал зависимым от героина. Плакал, говорил ей, что скоро умрет. По утрам, на фоне развивающегося синдрома отмены, не мог встать с постели, чувствовал «непереносимые» боли и слабость. В этом состоянии угрожал матери самоубийством, требовал, чтобы она нашла деньги где угодно, хотя они были стеснены в средствах, жили на небольшую зарплату матери. Вспоминая этот период, говорил, что развивающееся абстинентное состояние было невыносимым, а перспектива усугубления страданий вселяла в него ужас. Подчеркивал, что быстро перестал получать удовольствие от героина и принимал его только для того, чтобы не испытывать состояния отмены.

В течение полутора лет употребления героина дважды была отмечена передозировка. В связи с крайней нехваткой средств для регулярного приобретения наркотика в возрастающих дозах Т. продавал вещи из дома, затем стал промышлять мелким воровством. Все деньги, вырученные у скупщиков краденого, тратил на героин, однако и их не хватало. Занял различные суммы денег практически у всех родственников и знакомых. Дважды задерживался сотрудниками милиции, был уличен в хранении наркотиков, судим и условно осужден.

Многokrатно и безуспешно пытался преодолеть зависимость от героина путем массивного употребления алкоголя, кустарных психостимуляторов, а также с помощью сочетанного приема трамадола и нитразепама. За неделю до поступления в клинику обратился за помощью к частному врачу и начал курс лечения на дому. Лечение помогало мало. Т. кричал на врача, что он не оправдывает по-

лученного гонорара и назначает неэффективные лекарства. Говорил, что врач обязан дать ему метадон или омнопон. Угрозы и сквернословие сменялись униженными мольбами и плачем.

На 3-й день лечения у Т. развилось помрачение сознания: больному казалось, что он находится в доме у своей девушки, мать принимал за давно умершую бабушку. После приема лекарств, назначенных на ночь, состояние ухудшилось: перестал ориентироваться в окружающей обстановке, двигательное возбуждение достигло степени неистовства, больной упорно пытался покинуть квартиру и не понимал обращенной к нему речи, что делало бесполезными любые увещания. В течение одного из периодов просветления сознания потребовал у матери, чтобы та принесла ему водки, грозился, что выбросится в окно в случае невыполнения этого требования. В течение неполных суток выпил больше 1 л водки. В состоянии умеренного алкогольного опьянения был привезен матерью в клинику.

Психическое состояние при поступлении в клинику. Состояние больного в первые часы наблюдения определяется симптомами смешанной лекарственно-алкогольной интоксикации с выраженными признаками нейролепсии. Угрюм. Артикуляция речи нечеткая. Осмысление реплик собеседника затруднено. Быстро теряет нить беседы. Понимает, что находится в клинике, однако не в состоянии определить текущую дату. Безынициативен, пассивно подчиняем. После массивной инфузионной терапии уровень сознания восстановился. При отсутствии объективных признаков синдрома отмены опиоидов пациент жалуется на непереносимые «ломки», говорит о тяжелейших болях, вызывая иронические улыбки у других больных. Бросается в глаза контраст между тревожно-ипохондрическим характером жалоб и высказываемых опасений, с одной стороны, и бедностью мимики в сочетании с вялой и монотонной речью — с другой.

На следующий день отмечено полное исчезновение признаков интоксикации ПАВ. Пациент оживлен, говорлив, находится в кругу больных и явно лидирует среди них. В течение дня многократно обращается с настойчивыми просьбами о назначении дополнительных лекарственных средств. Персеверировал тему «тяжелой ломки» (при практическом отсутствии объективных симптомов синдрома отмены). Постоянно неудовлетворен своим самочувствием: просит назначить «что-нибудь успокаивающее», после инъекции неохотно отмечает подавление тревоги, однако недоволен мышечной вялостью, просит назначить ему что-нибудь «для бодрости», периодически говорит о «депрессии», просит назначить «какой-нибудь антидепрессант, лучше всего оксibuтират или реланиум». Жалобы многообразны и не всегда поддаются точному словесному описанию. С врачами держится фамильярно и в то же время угодливо. С медицинскими сестрами и санитарками высокомерен, груб. При аргументированном отказе в дополнительных лекарствах угрожает, сквернословит.

Понимает, что страдает тяжелой наркотической зависимостью, осознает степень измененности собственной личности. Небезосновательно утверждает, что с точки зрения психической зависимости от наркотика является самым тяжелым пациентом в клинике. В то же время склонен рационализировать пристрастие к наркотикам, высказывает некорректируемые субъективные представления о

принципах лечения своей болезни. Убежден, что ему необходим длительный прием слабых опиоидов («чтобы не было стресса», связанного с резкой отменой наркотика). Полагает, что «легкие» наркотики могут позволить ему добиться ремиссии опиной наркомании. В суждениях крайне ригиден. Реплики собеседника выслушивает с видом еле сдерживаемого нетерпения и попросту игнорирует аргументированные возражения. Вследствие неустойчивости внимания больного удастся отвлечь на другие темы, однако спустя некоторое время он вновь и вновь упрямо возвращается к однообразным просьбам о назначении снотворных, наркотических анальгетиков, натрия оксibuтирата и других субъективно притягательных лекарственных средств.

Соматическое состояние. Выше среднего роста, атлетического телосложения. Кожные покровы бледные. Периферические лимфатические узлы не увеличены, имеют обычную консистенцию. Легкая желтизна склер. Жесткость дыхания при аускультации легочных полей. АД 100/60 мм рт. ст., ЧСС 102 в 1 мин. Живот мягкий, безболезненный. Нижний край печени плотный, располагается на 3 см ниже края реберной дуги.

Неврологическое состояние. При поступлении отмечены мышечная скованность и умеренно выраженный симптом «зубчатого колеса». В последующие дни эти явления исчезли. Очаговых неврологических изменений не обнаружено.

Лабораторные показатели. Повышение СОЭ до 22 мм/ч без выраженных изменений формулы крови. Повышение АСТ, АЛТ, ГГТ до 230, 94 и 126 МЕ соответственно. Повышение уровня общего билирубина до 4 мг%. Антитела к HCV и ВИЧ.

Электроэнцефалографическое исследование. Умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга с признаками дисфункции стволовых структур.

Консультация инфекциониста. Клиническая картина и лабораторные показатели позволяют констатировать хроническое полиэтиологическое поражение печени с признаками острого токсического гепатита на фоне хронического ВГС и носительства ВИЧ.

Лечение и динамика состояния. В связи с выраженной смешанной (лекарственно-алкогольной) интоксикацией и перенесенным психозом в первые дни лечения проводили активную инфузионную и симптоматическую метаболическую терапию.

На 4-й день пребывания в клинике психическое состояние резко ухудшилось в связи с тем, что у больного впервые были выявлены лабораторные признаки ВГС и ВИЧ-инфекции. Т. впал в крайне возбужденное состояние, рыдал, кричал, что врачи «назло» сфабриковали анализы. Без видимого повода подрался с одним из пациентов клиники. После того как в схему лечения был введен зуклопен-токсола ацетат (клопиксол-акуфаз) с последующей заменой на зуклопентиксол (клопиксол), больной успокоился, но в течение дня несколько раз принимался плакать, говорил, что дни его сочтены.

На следующий день возобновилось отмеченное при поступлении в клинику настойчивое выпрашивание дополнительных лекарств, аргументируемое «депрессией из-за СПИДа и гепатита». Стойкие ипохондрические переживания и настойчивые просьбы о назначениях дополнительных лекарственных средств отмечались в течение недели, постепенно ослабевая. Вопреки жалобам на невыносимые

страдания, Т. практически безболезненно перенес адаптацию к налтрексону (антаксону). Состояние относительно стабилизировалось к 10-му дню лечения при сохранении стойкой ипохондрической фиксации на телесных ощущениях, повышенной тревоги и навязчивых опасениях ухудшения самочувствия.

Несмотря на низкую оценку собственного состояния, пациент настоял на выписке, аргументируя это психологической невозможностью дальнейшего пребывания в клинике («стены давят»). Декларировал уверенность в том, что никогда не вернется к употреблению героина, в то же время признавал, что если захочется «кайфа», то устоять будет трудно. С неохотой признал, что влечение к наркотику до конца не исчезало ни в один из дней лечения. Наотрез отказался от длительного приема налтрексона, аргументируя отказ тем, что узнал от соседа по палате о токсических свойствах этого препарата.

Катамнестические данные. Через 3 дня после выписки начал выпивать. Вначале употреблял сравнительно небольшие (до 1 л) количества пива, затем перешел к водке и пил в течение 2 нед до 2 л. На исходе 2-й недели в состоянии похмелья ввел внутривенно небольшую дозу героина и с этого дня употреблял его ежедневно в нарастающих дозах.

В дальнейшем Т. еще дважды поступал в клинику. Полное воздержание от употребления ПАВ не достигалось. Через 2—3 дня после выписки из клиники пациент начинал выпивать и от алкоголя быстро (оба раза в состоянии похмелья) переходил к употреблению героина с дальнейшим развитием стойкого рецидива героиновой зависимости. В период лечения был крайне тревожен, говорил о плохом самочувствии, постоянно просил о назначении дополнительных лекарств. Высказывал обеспокоенность состоянием печени. Понимал, что употребление алкоголя оказывает неблагоприятное влияние на ее состояние и, кроме того, провоцирует развитие рецидива, но здесь же пускался в пространные рассуждения о том, что «от бутылки пива или банки джин-тоники ничего не будет».

Несмотря на активное применение различных комбинаций нейрорепрессантов, антидепрессантов и антиконвульсантов, настроение у больного при выписке оставалось сниженным с преобладанием угрюмо-злобного аффекта и выраженной ипохондрической фиксации. Пациент расценивал свое состояние как крайне плохое, осознавал неблагоприятный характер прогноза своей болезни, но при этом всякий раз отказывался от длительного лечения в клинике, аргументируя свой отказ психологическим дискомфортом («не могу долго находиться в замкнутом пространстве»).

По данным патопсихологического исследования, в постабстинентном периоде у пациента отмечались такие стойкие феномены, как высокий уровень эмоционального напряжения, тревога, фиксация на телесных ощущениях, склонность к импульсивным поступкам, готовность к агрессии, резкое снижение толерантности к фрустрации, преобладание экстрапунитивного типа реакций на стресс.

Продemonстрированное наблюдение иллюстрирует как типичные для большинства больных опийной наркоманией пограничные психические расстройства, так и целый ряд

психопатологических феноменов, специфичных для неблагоприятного течения болезни и маркирующих этот тип течения.

Во-первых, невротические расстройства у пациента отличались ранним развитием, высокой прогрессивностью, стойкостью и резистентностью к терапии. Именно невротические расстройства играли роль «патологического ядра», обусловившего быстрое нарастание толерантности к опиоидам и появление наиболее неблагоприятных паттернов употребления героина. Ядерным невротическим феноменом в период формирования опиоидной зависимости и в зрелых стадиях наркомании у данного пациента, как и у прочих больных, являлась фобия отмены.

Во-вторых, отмечена несомненная связь между нарастанием тяжелых невротических нарушений и стремительно формирующимися крайне неблагоприятными личностными сдвигами. У данного пациента, как и у большинства злоупотребляющих опиоидами лиц, личностные изменения, возникшие в ходе болезни, неотделимы от невротических феноменов и в известной мере являются производными от них, что указывает на функциональный характер развития деформации личности при злоупотреблении опиоидами. Достаточно очевидным является наличие у пациента выраженных преморбидных психопатических особенностей, которые, по-видимому, в известной мере обусловлены неправильным материнским воспитанием, а также генетическим предрасположением (данные семейного анамнеза позволяют предполагать наличие тяжелых психических расстройств у отца больного).

В-третьих, данный клинический пример иллюстрирует закономерное развитие викарного употребления алкоголя в период воздержания от употребления опиоидов. Очевидна связь между вторичным алкоголизмом и стойкими затяжными психическими нарушениями. Характерным является переход от употребления алкоголя к употреблению героина, причем рецидив опиоидной зависимости (как и в предыдущем клиническом примере) прямо провоцируется непереносимостью тягостных проявлений алкогольного абстинентного синдрома (ААС).

В-четвертых, обращает на себя внимание диссоциация между достаточно критическим отношением пациента к собственной измененности и крайней ригидностью его суждений об аддиктивных проблемах. В этом же феноменологическом ряду находится противоречие между тяжелыми фобическими переживаниями угрозы здоровью и жизни, с одной стороны, и отсутствием реального стремления к отказу от употребления ПАВ — с другой. Невозможность аргументированного диалога с подобными больными, видимо, свидетельствует об определенной аутизации их мышления и делает практически бесполезными любые виды рациональной психотерапии.

В-пятых, рассмотренный клинический случай демонстрирует типичное для многих больных опийной наркоманией своеобразие нейролептических реакций. Нейролептики, назначенные в домашних условиях на фоне разворачивающегося синдрома отмены опиоидов, спровоцировали развитие делирия. Повторное назначение нейролептиков не приводило к ослаблению психоза, а, напротив, способствовало его утяжелению. Тяжелые и стойкие непсихотические психопатологические состояния, представляющие собой сплав невротических и личностных изменений, обнаружили высокую степень резистентности к действию нейролептиков, а также психотропных средств иной фармакологической принадлежности. Столь же резистентным к медикаментозной терапии оказался и ядерный аддиктивный феномен — влечение к наркотику.

Рефрактерность рассмотренных психопатологических феноменов к лекарственной и нелекарственной терапии, очевидно, играет ключевую роль (наряду с другими факторами, в первую очередь особенностями личности и тяжелыми расстройствами влечений) в безремиссионном течении наркомании у данного пациента.

Очевидно, что крайняя форма непереносимости любых проявлений психофизического дискомфорта, иллюстрированная приведенным клиническим примером и характерная для больных с наиболее неблагоприятным типом личностной деформации, создает непреодолимые по сути препятствия для завершения лечебных программ¹ и делает практически недостижимым состояние полного воздержания от ПАВ.

Таким образом, важным отличительным признаком ипохондрических состояний у больных опийной наркоманией, определяющим прогрессивное течение и неблагоприятный прогноз болезни, является то, что эти состояния не представляют почвы для психотерапевтической работы и не способствуют достижению ремиссии, а, напротив, играют роль ведущего психопатологического фактора, провоцирующего продолжение употребления опиоидов либо неопиоидных ПАВ и развитие рецидива. Затяжные ипохондрические состояния, находясь в тесной связи со стойкими изменениями личности, во многом обуславливают терапевтическую резистентность болезни.

В клинической психиатрии и наркологии хорошо известен феномен формирования стойких многолетних спонтанных (ипохондрических) ремиссий у больных алкоголизмом с ипохондрическим развитием личности [Портнов А.А., Пятницкая, 1973; Ерышев О.Ф. и др., 2002]. Для больных опийной

¹Потенциально более эффективными в этом отношении являются программы, предполагающие продолжительное содержание больных наркоманией в условиях, исключающих употребление наркотиков.

наркоманией подобный механизм формирования ремиссии, к сожалению, не является характерным. Напротив, наиболее тяжелые ипохондрические расстройства, как было показано выше, маркируют практически безремиссионное течение болезни.

Этому парадоксальному на первый взгляд феномену может быть дано следующее объяснение. Опасения за здоровье в целом оказываются менее значимыми для больных опиной наркоманией со свойственной им крайне низкой переносимостью дискомфорта, чем возникающий при отмене наркотика витальный страх перед кажущейся перспективой надвигающейся соматопсихической катастрофы. Употребление опиоидов или альтернативных неопиоидных седативных ПАВ (алкоголя и транквилизаторов) позволяет больным избежать непереносимой для них тревоги и других психопатологических (в том числе соматизированных) проявлений синдрома отмены и постабстинентного дискомфорта.

Таким образом, в борьбе мотивов у больных опиной наркоманией даже при критическом отношении к болезни стремление уйти от неприятных переживаний или телесных ощущений с помощью очередной дозы наркотика оказывается значительно сильнее страха перед последствиями интоксикации.

Ведущая роль невротического компонента влечения к ПАВ составляет характерную особенность опиоидной зависимости, отличающую ее от других заболеваний аддиктивного круга. Стойкими тревожно-ипохондрическими расстройствами в сочетании с непереносимостью дискомфорта объясняется, по нашему мнению, отмеченная М.Л. Рохлиной и А.А. Козловым (2001) диссоциация между *аффективным состоянием* и *аддиктивным поведением* больных наркоманией.

Безусловно, подчеркиваемая нами роль тревожно-ипохондрических расстройств в развитии рецидивов опиной наркомании не означает отсутствия других факторов, определяющих неблагоприятное течение болезни. Очевидно, что зачастую (а при длительном воздержании от ПАВ почти всегда) рецидив провоцируется собственно аддиктивными феноменами, в первую очередь первичным влечением к наркотику.

Характерным проявлением расстройств невротического регистра у лиц с опиоидной зависимостью является нарушение сна.

Проблема нарушения сна у больных опиной наркоманией имеет тесную логическую взаимосвязь с проблемой сочетанного употребления опиоидов и лекарственных препаратов снотворно-седативного действия. Более 90 % больных опиной наркоманией эпизодически или регулярно злоупотребляют транквилизаторами и снотворными средствами, причем не только в периоде ремиссии, но и в активной фазе болезни, мотивируя это хроническими нарушениями засыпания.

Наличие хронических затруднений засыпания у больных опишной наркоманией, сохраняющихся даже тогда, когда доза наркотика является достаточной для купирования вегетативно-алгических проявлений абстинентного синдрома, позволяет высказывать предположение о диссоциированном характере толерантности к опиоидам. По-видимому, толерантность к психотропным эффектам наркотика имеет более высокие величины, чем толерантность к его обезболивающему действию. Недостаточность снотворно-седативного компонента фармакологического действия опиоидов формирует потребность больных в дополнительном приеме снотворных средств.

Препараты снотворно-седативной группы, как правило, в сочетании с трамадолом (трамалом) или кодеинсодержащими средствами нередко используются больными с целью самостоятельного преодоления наркотической зависимости. Наиболее часто отмечается злоупотребление производными бензодиазепина. Кроме того, в большинстве случаев злоупотребления ацетилированными препаратами снотворного мака, преобладавшего в структуре опишной наркомании в России и сопредельных странах в начале 90-х годов XX в., наркотик вводился внутривенно в сочетании с дифенгидрамином (димедролом).

Необходимо отметить, что снотворные средства последнего поколения зопиклон (имован) и золпидем (ивадал) в последнее время все чаще используются в клинической практике [Левин Я.И., 1998; Горьков В.А. и др., 1999; Аведисова А.С., 2003].

До последнего времени зопиклон и золпидем нередко находились в свободной (безрецептурной) продаже. Считается, что они не вызывают привыкания и зависимости, однако мы наблюдали несколько случаев тяжелых форм злоупотребления этими препаратами [Сиволап Ю.П., Савченков В.А., 2002]. Это дает основания рекомендовать крайне осторожное их назначение (как и назначение любых других снотворных средств и транквилизаторов) лицам с предрасположенностью к аддиктивным расстройствам.

Злоупотребление лекарственными препаратами снотворно-седативной группы, чем бы оно ни мотивировалось, приводит к усугублению нарушений сна у лиц с опиоидной зависимостью. Таким образом формируется своего рода порочный круг: нарушения засыпания у больных побуждают их к приему снотворных средств, а употребление последних в свою очередь способствует усугублению проблемы диссомний.

Нарушение сна является одним из наиболее тягостных состояний при отмене опиоидов и представляет собой значительно более затяжное и стойкое расстройство, чем вегетативно-алгические проявления абстинентного синдрома.

По мере отвыкания от опиоидов происходит постепенное улучшение сна. Практически полное восстановление функции сна в неосложненных случаях наркомании отмечается к 3—4-й неделе отмены опиоидов. Исключение представляют пациенты с описанным ранее неблагоприятным типом ипохондрического развития личности, у которых не прекращается циклическое употребление триады «транквилизаторы — алкоголь — опиоиды» и, следовательно, постановка вопроса о коррекции сна во многих случаях в принципе невозможна.

Качественной особенностью нарушений сна, отмечающейся у подавляющего большинства больных, является изменение его суточных ритмов («ночная жизнь»). Как правило, больные опишной наркоманией ложатся спать глубокой ночью или под утро, а пробуждение при этом наступает не ранее полудня.

Ожидание абстинентной бессонницы играет существенную роль в переживаниях больных. При поступлении в клинику многие пациенты высказывают опасения, связанные не столько с ожиданием болевых проявлений синдрома отмены, сколько обусловленной им бессонницы. Страхом бессонницы (*агрипнофобией*) мотивируются постоянные просьбы пациентов о назначении им дополнительных снотворных средств. Все это позволяет рассматривать указанный психопатологический симптом как частное проявление *фобии отмены* и один из основных фобических феноменов у больных опишной наркоманией в период стационарного лечения.

Клиническое наблюдение больных во время стационарного лечения позволяет провести разграничение между объективной и субъективной потребностью лиц с опиоидной зависимостью в снотворных препаратах в периоды воздержания от приема опиоидов.

Объективная потребность в препаратах снотворного действия у больных опишной наркоманией при отмене опиоидов связана с истинными диссомниями; она наиболее выражена в абстинентный и ранний постабстинентный периоды и в большинстве случаев значительно уменьшается к 10—15-му дню стационарного лечения.

Очевидно, что объективная потребность в снотворной терапии обусловлена высокой толерантностью к опиоидам (и, следовательно, к другим супрессорам ЦНС), развивающейся вследствие систематического употребления наркотиков и проявляющейся тягостными агрипническими состояниями при их отмене.

Субъективная потребность в снотворных препаратах связана с тревожным ожиданием бессонницы. Субъективная потребность также имеет максимальное выражение в период развернутой абстинентной симптоматики и в ранний постабстинентный период, но сохраняется значительно дольше объек-

ективной потребности, отражая тяжесть длительно персистирующих тревожно-фобических расстройств, а также мотивационных нарушений у больных опийной наркоманией.

С определенной долей условности можно сказать, что объективная потребность в снотворных средствах служит проявлением физического компонента опиоидной зависимости, а субъективная отражает ее психический компонент.

Непосредственным психопатологическим выражением субъективной потребности в снотворных препаратах у больных опийной наркоманией в период лечения является настойчивое стремление к получению повышенных доз транквилизаторов и снотворных средств. Эта патологическая мотивация смягчается по мере редукции абстинентного состояния. Если в период острой депривации опиоидов пациенты стремятся к длительному глубокому сну, то в ранней фазе постабстинентного периода нередко преобладает стремление к приему дополнительных препаратов в дневное время без цели засыпания. Больные сообщают о желании «отключиться от переживаний», снизить эмоциональное напряжение, избавиться от нервозности. В большинстве случаев субъективную потребность в снотворных средствах следует, видимо, рассматривать как своего рода трансформацию влечения к наркотику.

Практикующим специалистам хорошо известно, что больные наркоманией, принимающие лекарственные препараты с целью облегчения засыпания, в большинстве случаев не ложатся в постель вскоре после их приема, а подолгу и бесцельно блуждают по дому, говорят по телефону, смотрят телевизор и т.д. Это происходит не только в активной фазе болезни, но и при отмене наркотика в период лечения в стационаре.

Пациенты, предъявляющие жалобы на тяжелые нарушения сна и высказывающие настойчивые просьбы о назначении снотворных средств, после их приема подолгу разгуливают по отделению, находят себе надуманные занятия и используют любые предлоги для того, чтобы оттянуть время отхода ко сну. Попытки разъяснения больным, что подобное поведение после приема мощных лекарственных препаратов приводит к ослаблению их действия, как правило, не заканчиваются успехом.

При наблюдении подобных случаев часто возникает впечатление, что больные стремятся превозмочь общезатормаживающее и снотворное действие лекарственных препаратов путем повышения собственной активности, несмотря на настойчиво персеверлируемые жалобы на бессонницу. Подобную иррациональность, не оставляющую места для установления ясперсовских «психологически понятных связей», прослеживаемых при других расстройствах невротического спектра, следует, по-видимому, рассматривать в качестве указания на глубокие, протопатические нарушения влечений, свойственные больным наркоманией и не поддающиеся логическому

объяснению. В качестве одной из вероятных гипотез можно высказать предположение об изменении суточных ритмов секреции гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у лиц, злоупотребляющих опиоидами.

Интенсивное влечение к приему снотворных препаратов коррелирует с повышением тревоги у больных, что подтверждается данными патопсихологического обследования. Таким образом, субъективная потребность в снотворных средствах у больных опиоидной наркоманией в период острой депривации опиоидов представляет собой не только собственно аддиктивный, но и невротический феномен.

Различие между субъективной и объективной потребностью в снотворных препаратах иллюстрируется тем, что не менее чем у половины больных опиоидной наркоманией при жалобах на стойкую бессонницу и просьбах о дополнительных лекарствах в постабстинентном периоде засыпание облегчается назначением плацебо. Плацебо-эффекты нейтральных препаратов при настойчивых жалобах на бессонницу указывают также на значимость невротического компонента субъективной потребности больных в снотворных препаратах. Феномен бессонницы, таким образом, обусловлен (по крайней мере в части случаев) не столько истинными затруднениями засыпания, сколько тревожным ожиданием этих затруднений.

Стойкое стремление больных опиоидной наркоманией к продолжительному сну, достигаемому путем приема высоких доз лекарственных препаратов снотворно-седативной группы, обозначено нами понятием «гипнофилия». Гипнофилия является характерным симптомом опиоидной зависимости в период отвыкания от наркотика и служит непосредственным отражением субъективной потребности в снотворных препаратах. Этот феномен отражает стойкие психопатологические изменения, свойственные больным именно опиоидной наркоманией и обусловленные наличием у опиоидов мощного анксиолитического, седативного и снотворного действия.

Можно считать очевидным и не нуждающимся в доказательствах утверждение, что больным наркоманией, отдающим предпочтение стимулирующим ПАВ — кокаину и психомоторным стимуляторам амфетаминового ряда, не свойственно стремление к состоянию безмятежности, достигаемому с помощью супрессоров ЦНС. Поскольку кокаин и вещества амфетаминового ряда не проявляют анксиолитического и снотворного действия (являясь в этом смысле фармакологическими антиподами опиоидов), их отмена не сопровождается развитием тревоги и бессонницы [Friedman L.S. et al., 1996; Kiltz C.D. et al., 2001].

Гипнофилия служит частным проявлением выделенного нами более общего аддиктивного феномена, свойственного лицам с опиоидной зависимостью, — *фармакофилии*. Фарма-

кофилия представляет собой особое пристрастие больных наркоманией к любым лекарственным препаратам, способным вызвать благоприятные изменения в субъективном состоянии. Феномен проявляется постоянным вниманием пациентов к характеру проводимого в клинике лечения, действию лекарственных препаратов и т.д. К числу проявлений фармакофилии относятся настойчивые, многократные просьбы больных о назначении дополнительных лекарственных препаратов на высоте ипохондрических расстройств в период острой отмены опиоидов и в ранний постабстинентный период.

Феномен фармакофилии (и гипнофилии как ее частного проявления) примыкает к описанному И.Н. Пятницкой (1994) феномену *фармакофагии* (бесконтрольного приема больными наркоманией различных лекарственных препаратов с целью улучшения самочувствия).

4.3. Мотивационные нарушения и стойкие изменения личности

Как уже говорилось ранее, менее чем у половины больных опийной наркоманией отмечаются выраженные преморбидные личностные девиации, хотя в активной фазе болезни личностные сдвиги той или иной степени выявляются практически во всех случаях.

Отмеченному противоречию может быть дано следующее объяснение. Эпидемический характер заболевания, его высокая «контагиозность» [Пятницкая И.Н., 1994] способствуют тому, что в процесс злоупотребления ПАВ вовлекаются лица как с высокой, так и с минимальной степенью предрасположенности к возникновению наркотической зависимости (или, что значительно менее вероятно, с полным отсутствием этой предрасположенности).

В формировании привыкания к опиоидам без видимой предрасположенности, т. е. у «условно здоровой личности», могут участвовать, как мы полагаем, три основных фактора:

1) «внешний» фактор (влияние окружения, доступность наркотиков, свойственная молодежной популяции терпимость к их употреблению);

2) «внутренний» фактор (отсутствие чувства опасности, в том числе связанной с риском формирования зависимости при употреблении ПАВ, любопытство, проявляющееся поиском ощущений, обычное стремление к развлечению, не являющееся в строгом смысле слова патологическим);

3) «фармакологический» фактор (возникновение положительного подкрепления, формирование фармакологической толерантности при употреблении экзогенных опиоидов, стремление к воспроизведению субъективно притягательных состояний наркотического опьянения).

Взаимодействие перечисленных факторов может способствовать формированию пристрастия к наркотику с быстрым развитием зрелых форм наркомании даже у лиц с минимальной предрасположенностью к аддиктивным расстройствам.

Как правило, заметные личностные изменения у больных развиваются уже в первые месяцы употребления опиоидов и лишь в немногих относительно благоприятных случаях появляются к 3—4-му году болезни.

Стойкие личностные сдвиги у больных опийной наркоманией как проявления нажитой в ходе злоупотребления ПАВ психической конституции представляется уместным обозначать такими терминами, как «аддиктивная деформация личности» или «патологическое развитие личности по аддиктивному типу».

Аддиктивная деформация личности у больных опийной наркоманией имеет следующие ключевые проявления:

- постоянная и гипертрофированная потребность в позитивных эмоциональных переживаниях, определяющая формирование стойких нарушений влечений и аддиктивное поведение больных;
- резкое снижение переносимости дискомфорта;
- низкие пороги восприятия психогенных раздражителей и повышенная психическая уязвимость;
- стойкое стремление к модуляции собственного состояния с помощью ПАВ;
- выраженный эгоцентризм, смещение нравственных ориентиров и криминализация мировоззрения;
- мотивационный коллапс.

Очевидной патологической основой быстро развивающихся личностных изменений у злоупотребляющих опиоидами лиц служат мотивационные нарушения, что в первую очередь проявляется доминирующим положением наркотиков в иерархии их субъективных ценностей. Свойственная любому индивиду потребность в положительных эмоциональных состояниях и психофизическом комфорте у лиц, злоупотребляющих опиоидами, носит гипертрофированный характер и преобладает над другими потребностями.

Если на ранних этапах наркотизации прием опиоидов позволяет больным эпизодически добиваться резкого улучшения психофизического состояния (путем достижения наркотического опьянения со свойственной ему эйфорией), то в период сформированной наркотической зависимости опиоиды приобретают значение эссенциальной субстанции, систематический прием которой позволяет достичь субъективно приемлемого уровня активности. Своевременное употребление определенной дозы наркотика является условием нормального (или субнормального) личностного функционирования.

Таким образом, прием наркотика по своей значимости становится сопоставимым с так называемыми висцерогенными потребностями (к которым относятся потребности в питании, выделении, размножении). Кроме того, доминирующее значение регулярного употребления наркотиков в иерархически организованной совокупности мотиваций практически уравнивает потребность в приеме опиоидов у больных наркоманией с так называемыми первичными (фундаментальными) психологическими потребностями (каковыми, например, являются потребности в автономии, самозащите, чувственных ощущениях и др.) [Maslow A., 1971].

Сдвиг в иерархии потребностей лиц, злоупотребляющих опиоидами, приводит к возникновению феномена, обозначенного нами как *аттрактивный¹ таксис*. Данный феномен проявляется в том, что у больных в первую очередь возникают и реализуются те мотивации и осуществляются те поведенческие акты, которые вызывают позитивно окрашенные переживания. Предпочтительными становятся виды деятельности, обладающие известной субъективной притягательностью (*аттрактивностью*). Тропизм к субъективно предпочтительным видам деятельности и избегание негативных эмоциональных переживаний влечет за собой снижение толерантности к любым проявлениям дискомфорта, как психического, так и физического.

Регулярный прием опиоидов уже на ранних этапах формирования наркотической зависимости начинает играть роль оптимального способа достижения комфортных состояний благодаря таким характеристикам, как быстрота и легкость воспроизведения, особая притягательность (аттрактивность) психических ощущений, вызванных действием наркотика. Феномен, таким образом, уже на стадии непродолжительной регулярной наркотизации перерастает рамки собственно опиоидной зависимости и начинает выступать в качестве проявления расстройства более общего порядка — аддиктивной психологии.

Все сказанное позволяет констатировать, что у больных опиной наркоманией гипотетическая церебральная «система вознаграждения» (reward system) эксплуатируется не только фармакологическим путем (в ходе систематического употребления наркотиков), но и психогенным путем (в ходе измененного витального функционирования). Если пользоваться терминами психологии, поведение больных приобретает адидентный характер (увеличивающий воздействие вызвавшего его стимула) по отношению к любым объектам (ситуациям), повышающим степень комфорта, и абидентный (умень-

¹От лат. *attractivus* и англ. *attractive* — притягательный, привлекательный.

шающий воздействие вызвавшего его стимула) по отношению к объектам (ситуациям) противоположного свойства.

Хроническая эксплуатация «системы вознаграждения», видимо, в известной мере способствует характерной для больных редукции трудовой и социальной активности. Ежедневная рутинная («невознаграждаемая») деятельность (работа, учеба), требующая мотивационно подкрепленных систематических усилий, не приводит к удовлетворению субъективной потребности в удовольствиях у больных, в связи с чем успешность этой деятельности быстро регрессирует. Состояние психического удовлетворения, достижение которого для здоровых субъектов сопряжено с систематической затратой физических и душевных сил, больные опийной наркоманией способны обрести значительно более «экономным» с точки зрения прилагаемых усилий, быстрым и легко воспроизводимым методом — путем употребления наркотика. Закономерно, что в связи с выраженными мотивационными нарушениями большинство больных не считают нужным отказываться от соблазна «короткого пути». Вследствие этого существующий у любого индивида баланс между объективно необходимым и субъективно желаемым у лиц с опиоидной зависимостью резко и стабильно смещается в сторону субъективно желаемого.

Интолерантность к дискомфорту и связанная с этим субъективная непереносимость плохого самочувствия (тесно связанные с описанными в предыдущем разделе главы невротическими феноменами) создают основу для опережающего (по отношению к развитию абстинентных симптомов) употребления наркотиков, формируют тенденцию к сопутствующему приему алкоголя, транквилизаторов и снотворных средств.

Следовательно, именно непереносимость дискомфорта можно рассматривать в качестве ядерного психологического феномена, лежащего в основе психического компонента опиоидной зависимости и своеобразных изменений личности при опийной наркомании. Интолерантность к дискомфорту играет роль системообразующего фактора в формировании многих непсихотических психопатологических состояний, в первую очередь расстройств тревожно-ипохондрического круга. Вероятно также, что данная особенность может рассматриваться в качестве базового патопсихологического феномена, определяющего особый и универсальный тип психопатологического (аддиктивного) реагирования лиц со сформированной опиоидной зависимостью на неблагоприятные эмоциональные воздействия.

Как уже указывалось, выраженные характерологические сдвиги, грубая аберрация мировоззрения и изменение стиля взаимоотношений с близкими у большинства больных опийной наркоманией развиваются стремительными темпами.

Сформировавшиеся изменения личности не подвергаются затем существенному усугублению.

Дальнейшее течение болезни (с периодами воздержания от приема наркотиков или без них) обуславливает развитие соматических осложнений, усиление симптомов энцефалопатии, но проявления психологической деформации больных уже не претерпевают существенных изменений. В связи с этим, по нашему мнению, опийная наркомания отличается ранним развитием зрелых форм и может рассматриваться в качестве заболевания, в известном смысле не имеющего прогрессивности. Болезнь, имеющая крайне малую курабельность, стремительно достигает апогея психопатологических проявлений, после чего практически останавливается в своем развитии.

Экстреморбидные (внеболезненные) мотивации (привязанность к близким и ответственность за них, стремление к профессиональному успеху и социальному престижу и др.) у многих больных сохраняются и частично реализуются, хотя и находятся в коллабированном состоянии.

Существование и активность экстреморбидных мотиваций (отражающих по сути степень социальной компенсации) детерминированы, по нашему мнению, прежде всего доболезненным душевным складом, а не тяжестью наркотической зависимости (говорить о градации которой в ходе клинического анализа случаев многолетнего употребления наркотиков представляется не вполне уместным).

Примечательно, что тяжесть психопатических изменений не обнаруживает видимых взаимосвязей с продолжительностью наркотической зависимости и дозами принимаемых наркотиков. Более того, наиболее резкие личностные сдвиги с манипулятивно-изживенческими тенденциями и размыванием нравственных ориентиров чаще отмечаются у молодых пациентов со сравнительно небольшой продолжительностью болезни, нежели в группе пациентов с длительной наркотической зависимостью.

Существенным, по нашему мнению, является то, что зрелость опийной наркомании как психического заболевания определяется не тяжестью развивающейся на фоне хронической интоксикации энцефалопатии, не возникающими психическими расстройствами экзогенного типа, а свойственными только аддиктивным нарушениям особенностями стойких мотивационных и личностных изменений.

Подобно изменениям личности, развивающимся в связи с другими причинами, аддиктивные личностные расстройства представляют собой психопатологический феномен, относительно резистентный к действию психотропных лекарственных средств.

Аддиктивная деформация личности у больных опийной наркоманией создает почву для персистенции психопато-

логических нарушений аффективного и невротического регистров и стойкости первичного влечения к наркотику. Стойкая персистенция психопатологических состояний, резистентных или относительно резистентных к различным видам терапии, во многом определяет неблагоприятный прогноз болезни.

Общеизвестно, что употребление наркотиков и криминальная активность сопутствуют друг другу [Пятницкая И.Н., Найденова Н.Г., 2002; Гофман А.Г., 2003; Дмитриева Т.Б. и др., 2003; Franken I.N. et al., 2001; Baker A. et al., 2002]. Снижение уровня правосознания в том или ином виде отмечается у всех лиц, злоупотребляющих опиоидами. По нашим данным, более 90 % злоупотребляющих героином лиц по меньшей мере однажды совершают уголовное преступление, а к суду привлекается практически каждый третий больной наркоманией [Сиволап Ю.П., 2004].

Размывание нравственных ориентиров и криминализация мировоззрения происходят уже на ранних этапах злоупотребления наркотиками, выступая с другими изменениями личности и расстройствами невротического спектра в роли манифестных психопатологических проявлений опиоидной зависимости. Эти особенности лежат в основе многократно описанного в литературе феномена так называемой моральной деградации больных наркоманией, в ряде случаев достигающей степени «нравственного слабоумия» [Смулевич А.Б., 1983; Рохлина М.Л., 1999; Пятницкая И.Н., Найденова Н.Г., 2002; Дмитриева Т.Б. и др., 2003; Bleuler E., 1920; Staehelin E., 1967].

Степень криминализации больных наркоманией и частота совершения ими противоправных действий определяются многими факторами, основными из которых являются преморбидный тип личности, уровень социальной адаптации и тяжесть личностных расстройств, формирующихся в ходе злоупотребления наркотиками. Так, ВИЧ-инфицированные больные наркоманией чаще совершают преступления, чем пациенты без ВИЧ-инфекции [Madoz-Gurpide A. et al., 2001].

Из этого вряд ли стоит делать вывод, что ВИЧ-инфекция per se способствует снижению уровня правосознания, хотя развивающаяся в связи с вирусной нагрузкой энцефалопатия и реактивные психопатологические образования могут играть здесь определенную роль. Следует также учитывать, что ВИЧ-инфицированные пациенты в целом отличаются от других больных наркоманией главным образом более частой принадлежностью к относительно неблагополучным социальным контингентам.

Преступления, совершаемые больными опийной наркоманией, обычно носят вынужденный характер и обусловлены

необходимостью получения средств на очередную дозу наркотика. Чаще всего больные совершают криминальные действия в период ОАС и сравнительно редко — в состоянии наркотического опьянения [Клименко Т.В. и др., 2004].

Весьма характерным для больных наркоманией, особенно для пациентов молодого возраста, является сочетание амбициозности и иждивенчества.

Многие пациенты не имеют собственных средств к существованию и при помощи надуманных поводов или угроз регулярно требуют у родителей деньги для приобретения очередных доз наркотиков или погашения долгов перед сбытчиками. При этом, несмотря на паразитический стиль жизни, больные нередко демонстрируют резко завышенную самооценку и высокомерное отношение к окружающим. Типичной является ситуация, когда родители больных наркоманией тратят большую часть семейного бюджета на содержание и лечение своих детей. Некоторые семьи со скромными доходами вынуждены регулярно одалживать деньги, причем расходы на больного нередко превышают совокупные расходы на всех остальных членов семьи. Несмотря на бедственное положение своих семей, многие пациенты курят дорогие сигареты, носят модную одежду, пользуются престижными моделями телефонов, заявляя, что более скромные потребности задевают их самолюбие.

Приблизительно у 20 % больных опийной наркоманией отмечается злокачественный тип аддиктивной деформации личности, представленный в зависимости от характера преобладающих личностных изменений тремя клиническими вариантами (без резких границ между ними): ипохондрическим, манипулятивно-шантажным и асоциальным [Сиволап Ю.П., 2004]. В подавляющем большинстве этих случаев неблагоприятные изменения личности по аддиктивному типу развиваются на почве выраженных преморбидных личностных девиаций.

4.4. Аффективные расстройства

В порядке убывания частоты аффективные расстройства у больных опийной наркоманией представлены тремя клиническими категориями:

- 1) дисфорическими проявлениями;
- 2) депрессивными синдромами;
- 3) гипоманиакальными состояниями.

Основными и наиболее распространенными аффективными нарушениями у лиц, злоупотребляющих опиоидами, являются дисфории.

Дисфорические состояния наряду с невротическими феноменами и стойкими изменениями личности служат ядерным

психопатологическим проявлением опиоидной зависимости, определяя психический облик и поведение больных наркоманией.

Подобно другим психическим нарушениям, дисфории достигают максимального клинического выражения в период ОАС и ранний постабстинентный период. При длительном воздержании от употребления наркотиков дисфорические состояния подвергаются значительной редукции, однако готовность к раздражению и склонность к легко возникающим аффективным разрядам остается, хотя и в значительно смягченном виде, у многих больных.

Дисфорические реакции демонстрируют очевидную связь с другими клиническими проявлениями наркомании, не сопровождаются характерными для пароксизмальных состояний электроэнцефалографическими изменениями и не обнаруживают заметной редукции при назначении антиконвульсантов. Перечисленные особенности этих состояний позволяют относить их не к истинным дисфориям, а к метааддиктивным (обусловленным опиоидной зависимостью) расстройствам.

Отдельную группу среди больных опийной наркоманией составляют пациенты с дисфорическими состояниями, характеризующимися спонтанным развитием и стойкостью клинических проявлений. Эти состояния развиваются вне связи с синдромом отмены или внешними факторами, отражают приобретенные церебральные изменения органического типа, сопровождаются электроэнцефалографическими изменениями пароксизмального типа и уменьшаются под влиянием антиконвульсантов, что позволяет относить их к категории истинных дисфорий.

Вопросы диагностической квалификации депрессивных нарушений у больных опийной наркоманией представляют известную сложность. Диагностические границы депрессивных синдромов и частота их выявления существенно различаются в описаниях разных авторов.

По нашим наблюдениям, неглубокие и обратимые депрессивные расстройства отмечаются менее чем у половины больных опийной наркоманией, и лишь у 10 % пациентов депрессивные синдромы имеют достаточную глубину и характерные психопатологические проявления, позволяющие относить их к истинным депрессиям [Сиволап Ю.П., 2004].

Частота выявления депрессий коррелирует с продолжительностью употребления опиоидов, тяжестью наркотической зависимости и степенью соматоневрологического отягощения болезни. Депрессивные состояния чаще выявляются у ВИЧ-инфицированных больных [Fernandez Miranda J. et al., 2001; Avants S.K. et al., 2004; Boyd S.J. et al., 2004].

Многие авторы отмечают стертый и атипичный характер депрессивных расстройств при наркоманиях [Надеждин А.В., 2000; Благов Л.Н. и др., 2002]. М.Л. Рохлина и соавт. (2003) указывают на преобладание аффекта безрадостности, опустошения в постабстинентном периоде опийной наркомании. Е.М. Крупицкий и соавт. (2001, 2003) ставят по сути знак равенства между понятиями «постабстинентное состояние» и «синдром ангедонии».

Многие отечественные исследователи рассматривают аффективные расстройства у больных наркоманией в качестве «маски» патологического влечения к наркотику или компонента этого влечения [Альтшулер В.Б. и др., 1998; Иванец Н.Н., 1999; Клименко Т.В., Субханбердина А.С., 2002; Рохлина М.Л., 2002; Винникова М.А., 2004].

А.В. Надеждин (2000), основываясь на атипичном характере клинических проявлений и динамики аффективных нарушений при наркоманиях, рассматривает их природу как «этиопатогенетически удаленную от природы депрессивных расстройств эндогенного происхождения». Депрессивные нарушения расцениваются автором как «феноменологически близкие к маскированным депрессиям в понимании С.Н. Мосолова» (имеется в виду, что аффективная симптоматика у больных наркоманией маскируется не соматическими, а иными психопатологическими феноменами — тревожными, обсессивными, фобическими и другими расстройствами).

Присоединяясь к мнению А.В. Надеждина (2000) и некоторых других исследователей, можно высказать предположение, что нейробиологические механизмы, лежащие в основе депрессивных состояний у больных опийной наркоманией, отличаются от механизмов развития эндогенных и психогенных депрессий, что позволяет ставить под сомнение правомерность отнесения этих состояний к кругу истинных аффективных расстройств.

К числу редких психопатологических синдромов при опийной наркомании относятся гипоманиакальные состояния. Эти расстройства развиваются преимущественно у лиц гипертимного склада, исключительно в постабстинентном периоде, почти всегда в случаях неосложненного течения синдрома отмены.

Гипоманиакальные синдромы при опийной наркомании характеризуются повышенным настроением, стремлением к деятельности, практическим отсутствием жалоб на самочувствие, удовлетворенностью собственным состоянием и проводимым лечением. Как правило, аффективные расстройства этого типа (подобно метааддиктивным дисфориям и неглубоким депрессиям) подвергаются спонтанной редукции по мере общей нормализации психического состояния больных.

4.5. Расстройства пищевого поведения

У больных опийной наркоманией отмечаются следующие основные типы нарушения пищевого поведения.

- Снижение аппетита (гипорексия) с возникновением пищевых предпочтений в активной фазе болезни.
- Резкое повышение аппетита (булимия) в период ОАС и в постабстинентный период.
- Наклонность к перееданию в период ремиссии наркомании.

Первый тип расстройств пищевого поведения отмечается у подавляющего большинства больных опийной наркоманией. Нарушения питания возникают рано, уже в первые месяцы систематического употребления опиоидов. Пациенты перестают принимать пищу с прежней периодичностью. Общий объем принимаемой в течение дня пищи у большинства больных заметно снижается по сравнению с преморбидным периодом. Характерным способом питания становится «перекусывание на ходу», при этом явное предпочтение отдается лакомствам, в первую очередь сладостям. Пристрастие к сладкому на фоне систематического употребления опиоидов возникает практически у всех больных опийной наркоманией, в том числе и у тех, которые прежде были к нему равнодушны.

Колебания аппетита (при общем его снижении) проявляют связь с фазными состояниями опиоидной зависимости: аппетит повышается в период наркотического опьянения, снижается через несколько часов после употребления опиоидов и обычно полностью исчезает с появлением первых признаков отмены наркотика.

Снижение аппетита и нарушение пищевого поведения приводит к неизбежному снижению массы тела у большинства больных. Дефицит массы тела определяется продолжительностью употребления опиоидов и их дозой, конституциональными особенностями больных и составляет примерно 4—25 кг.

В периоды ремиссии наркомании аппетит и прежние гастрономические привычки восстанавливаются практически у всех больных. Как правило, в течение 1—5 нед устраняется дефицит массы тела, причем более чем в половине случаев заметная прибавка массы тела происходит уже в ранней фазе постабстинентного периода. Примечательно, что приобретенное в ходе употребления наркотиков пристрастие к сладкому как стойкая нажитая особенность сохраняется примерно в 80 % случаев.

Отмеченный тип расстройств пищевого поведения имеет диагностическое значение. Снижение аппетита и появление пищевых предпочтений с быстро развивающимся похуданием

больных являются одними из первых сигнальных симптомов рецидива болезни после периода воздержания от опиоидов. Перечисленные симптомы могут использоваться правильно инструктированными родственниками больных для своевременного распознавания возврата к наркотикам.

Второй тип нарушений пищевого поведения отмечается приблизительно в каждом пятом случае и проявляется резким повышением аппетита вплоть до прожорливости в период ОАС (но, как правило, не ранее 2—3-го дня лечения) и в постабстинентный период.

Типичными для больных этой группы являются дополнительные приступы повышенного аппетита после приема снотворных препаратов во время отхода ко сну. Следует отметить, что склонность к перееданию в анамнезе отмечается далеко не у всех пациентов данной группы. Полная редукция абстинентной симптоматики в большинстве случаев сопровождается нормализацией пищевого влечения.

Необходимо оговориться, что булимический тип нарушений пищевого поведения почти исключительно отмечается в случаях эффективного лечения синдрома отмены, когда объективные признаки абстинентного состояния у больных выражены слабо или полностью отсутствуют. Критическая отмена опиоидов при отсутствии лечебных процедур, напротив, сопровождается анорексией.

Третий тип нарушения пищевого поведения отмечается менее чем у 10% больных. Он характерен для периода ремиссии наркомании и проявляется склонностью к перееданию вследствие почти постоянно повышенного аппетита и пристрастия к высококалорийным лакомствам, особенно к сладким блюдам.

Указанный тип расстройств пищевого поведения, таким образом, в известной мере может рассматриваться как промежуточный между первыми двумя типами. Степень повышения аппетита и превышение нормативных количеств съедаемой пищи не позволяют говорить о наличии у больных булимического синдрома.

Определенного интереса заслуживает отмеченная у некоторых пациентов с данным типом нарушений пищевого поведения склонность к употреблению пива. Как отмечено в разделе 4.7, викарное злоупотребление алкоголем у большинства больных опиной наркоманией ассоциируется со стремлением преодолеть тревогу, избежать неприятных эмоциональных переживаний и избавиться от других проявлений психического дискомфорта. В большинстве случаев викарного употребления алкоголя пациенты видят в нем легальную альтернативу наркотику. В то же время больные с описываемым здесь типом расстройств пищевого поведения употребляют пиво, предпочитая его другим спиртным напиткам,

почти исключительно со столовыми целями (обычно во время сытного обеда или ужина). Таким образом, пиво рассматривалось больными не столько в качестве психоактивной субстанции, отчасти заменяющей наркотик, сколько в качестве компонента питания.

4.6. Острые психозы

В классических описаниях клинической картины и психопатологии опийной наркомании [Бориневич В.В., 1963; Пятницкая И.Н., 1975; Морозов Г.В., Боголепов Н.Н., 1984; Пятницкая И.Н., 1994] об острых психозах практически нет упоминаний либо они рассматриваются в качестве редкого осложнения ОАС [Стрельчук И.В., 1956].

К числу немногих наблюдений психотических синдромов из публикаций прежних лет относится описание E. Staehelin (1967) в классическом руководстве по психиатрии случаев развития у больных наркоманией психозов экзогенного типа и дементных состояний с поражением подкорковых ядер большого мозга. Автор не уточняет, какие формы наркомании имеются в виду, однако можно предполагать, что речь идет о формах болезни, связанных со злоупотреблением лекарственными препаратами снотворно-седативной группы (в первую очередь барбитуратами), для которых развитие подобных состояний является закономерным, а не об опийной наркомании.

Т.Б. Дмитриева и соавт. (2000) вопрос об острых психозах при опийной наркомании рассматривают как «противоречивый» и приводят противоположные точки зрения на данную проблему.

Сообщения последних лет позволяют рассматривать развитие острых психозов при отмене опиоидов у зависимых лиц как характерное или по крайней мере нередкое клиническое явление [Стрелец Н.В., Уткин С.И., 1998; Линденбаум А.В., 2000; Тихомиров С.М. и др., 2001; Dalmau A. et al., 1999].

И.Н. Пятницкая и Н.Г. Найденова (2002) наблюдали развитие абстинентных психозов у лиц, злоупотреблявших кустарно изготовленными наркотическими веществами с метадоноподобной активностью.

I. Levinson и соавт. (1995) описывают развитие острого психоза у участника метадоновых программ, прекратившего прием метадона.

На основании маниакально-бредовой структуры наблюдавшегося ими психоза I. Levinson и соавт. (1995) делают не вполне обоснованный, по нашему мнению, вывод, что метадон обладает тимостабилизирующими (нормотимическими) свойствами. Закономерно (и это доказывается многочисленными клиническими наблюдениями), что психоз, вызванный

отменой ПАВ у зависимого лица, может быть купирован при возобновлении приема этого вещества. Именно поэтому лишь с весьма большими оговорками можно сказать, что ПАВ при абстинентных психозах проявляет антипсихотические свойства. Примером может являться обратное развитие инициальной симптоматики алкогольного делирия при употреблении больными небольших количеств алкоголя. Можно предположить, что повторное назначение метадона реципиенту ММТ приведет к купированию абстинентного психоза вне зависимости от психопатологической структуры последнего.

В соответствии с индивидуальным типом психотического реагирования у разных лиц с наркотической зависимостью абстинентный психоз может протекать в виде делирия, острого параноида, онейроидного помрачения сознания и т.д. Приписывание метадону нормотимических свойств как имманентной фармакодинамической характеристики на основании наблюдения процитированными авторами купирования маниакально-бредового состояния не имеет, по нашему мнению, достаточных оснований.

В качестве одного из факторов, провоцирующих абстинентные психозы при опиной наркомании, рассматривается использование трамадола (трамала) в схемах лечения синдрома отмены [Малин Д.И., Костицын Н.В., 2001].

Можно предположить, что способность трамадола вызывать помрачение сознания связана с его агонистическим воздействием на δ -тип опиоидных рецепторов. Нейротоксические свойства трамадола, сближающие его с меперидином, находят отражение в отмеченной А.И. Ланевым (2004) способности данного препарата снижать порог судорожной готовности.

Собственные клинические данные [Сиволап Ю.П., 2003] показывают, что в период госпитального лечения психозы могут развиваться практически у каждого десятого больного опиной наркоманией.

В большинстве случаев психозы у лиц с опиоидной зависимостью характеризуются острым течением и проявляются помрачением сознания по типу делирия.

Психотические состояния манифестируют в период максимальных проявлений абстинентного синдрома, чаще всего на 2—4-й день отмены наркотика (в чем наряду с некоторыми другими признаками проявляется их сходство с алкогольными психозами). Как и при алкогольных делириях, помрачение сознания чаще развивается вечером или ночью.

Симптоматика острых психозов типична для делириев и не проявляется специфическими чертами, патогномоничными для опиоидной зависимости (единственной специфической характеристикой можно, видимо, считать «наркоманическую» фабулу психотических переживаний).

Психотическая симптоматика в большинстве случаев проявляется ложными узнаваниями, нарушениями ориентировки во времени и окружающей обстановке, умеренным повышением двигательной активности. Зрительные галлюцинации, как и выраженное психомоторное возбуждение, при делириях у больных опийной наркоманией встречаются редко.

Больные считают, что находятся дома либо в местах привычного употребления наркотиков, в окружении наркоманов, перебрасываются репликами с сотрудниками клиники и другими пациентами, принимая их за привычных компаньонов.

Повышение двигательной активности больных чаще всего обусловлено настойчивым поиском наркотика, спрятанного в воображаемых тайниках. Довольно редко психомоторное возбуждение вызвано оборонительным поведением больных, как это случается при алкогольной белой горячке.

Продолжительность психоза обычно длится от нескольких часов до 2 сут и в среднем составляет 9—12 ч.

В целом острые психозы у больных опийной наркоманией характеризуются относительно доброкачественным течением и благоприятным исходом. Проявлениями относительно доброкачественного течения этих психозов являются следующие признаки, отличающие их от алкогольной белой горячки.

- Отсутствие типичных для алкогольного делирия наплывов зрительных галлюцинаций и выраженного психомоторного возбуждения.
- Отсутствие характерных колебаний аффекта («боязливой веселости», по С.Г. Жислину, 1965).
- Отсутствие тяжелых висцеральных и неврологических осложнений.
- Отсутствие гипертермии центрального генеза.
- Наклонность к спонтанной (и тем более терапевтической) редукции.
- Отсутствие продромальных судорожных припадков и исходов в энцефалопатию корсаковского типа.

Последняя особенность острых психозов, развивающихся на фоне синдрома отмены опиоидов, указывает в числе прочих причин на относительно малую выраженность психоорганических изменений у больных опийной наркоманией (более подробно этот вопрос рассмотрен в разделе 4.9).

Типичная клиническая картина острого психоза у больного опийной наркоманией, развившегося в период отмены опиоидов, иллюстрируется следующим клиническим наблюдением.

П а ц и е н т И., 29 лет, без определенных занятий. Проходил стационарное лечение в 1999 г.

Диагноз. Опиная наркомания, опиоидный абстинентный синдром, осложненный делирием (F11.4). Хронический вирусный гепатит В, полиэтиологическое поражение печени.

Из анамнеза. Семейная отягощенность психическими (в том числе аддиктивными) расстройствами отсутствует.

Отец целеустремленный, ответственный, является руководителем среднего звена на промышленном предприятии. Всегда был достаточно внимателен к детям, однако в связи с постоянной занятостью на работе их воспитанием практически не занимался. Мать добрая, заботливая, уступчивая, целиком посвятившая себя семье. По мнению отца, недостаточно требовательна к детям.

Пациент — младший из двух сыновей. Рос здоровым. В детстве перенес несколько неосложненных инфекционных заболеваний. По характеру был открытым, общительным, подвижным. Легко ладил с окружающими. В школе учился неровно. По словам учителей, обнаруживал хорошие способности, но не прикладывал систематических усилий к учебе. Особых замечаний к его поведению ни у родителей, ни у школьных преподавателей не было.

После школы поступил в строительный институт. К учебе относился небрежно, на 2-м курсе был отчислен и призван в армию. После демобилизации в 1990 г. вновь поступил на вечерний факультет того же института и устроился на работу водителем. К учебе относился без интереса («лишь бы закончить»), больше думал о заработках. По выходным много времени проводил в компаниях приятелей, при этом часто выпивал (до 2 л пива или 200—300 г водки). Наличие похмельного синдрома в тот период отрицает.

В 1993 г. женился на бывшей сокурснице. Семейная жизнь не задалась: жена оказалась «слишком правильной», требовала от него своевременного возвращения домой после работы, пыталась отучить от спиртного, уговаривала продолжить образование. Пациент пытался сохранить независимость в поступках, из-за этого часто ссорился с женой. Спустя год после свадьбы они разошлись.

В этот период И. близко сошелся с компанией наркоманов, промышлявших мелкими кражами. Стал употреблять препараты опия систематически, сначала 2—3 раза в неделю, затем ежедневно и по несколько раз в день. Опиоиды (экстракты маковой соломки и ацетилированные препараты опия-сырца) вводил внутривенно вместе с растолченными таблетками дифенгидрамина (димедрола). В дальнейшем к внутривенным введениям этой наркотической смеси добавились внутривенные введения диазепама (реланиума).

В течение нескольких месяцев после начала систематического употребления наркотиков пациент резко изменился: появилась скрытность, нередко исчезал из дому, не предупредив родителей, вел таинственные разговоры по телефону и прекращал их, если кто-нибудь входил в его комнату. В общении с родными появились лживость, изворотливость. Стал раздражительным, агрессивным. Отгородился от близких; по свидетельству матери, «вел себя, как чужой». Систематически требовал у родителей деньги. Перестал нормально питаться, быстро похудел. Подолгу засиживался в ванной комнате и в туалете.

В 1997 г. по настоянию родных, добившихся от него признания в употреблении наркотиков, прошел курс лечения на дому с помощью частнопрактикующего врача. Воздерживался от приема наркотиков в течение 4 мес. В этот период несколько раз выпивал, но потом прекратил выпивки, испугавшись не свойственных ему ранее

проявлений опьянения: оно наступало после приема сравнительно небольших доз алкоголя, ранее легко переносимых, и выражалось повышенной конфликтностью с готовностью к агрессии.

В состоянии полного воздержания от приема ПАВ испытывал психический дискомфорт, проявлявшийся повышенной раздражительностью, нервозностью, тревогой, периодически возникавшим влечением к наркотикам и алкоголю. Без назначения врача начал употреблять феназепам, на фоне его действия чувствовал себя спокойнее. Суточная доза феназепама в отдельные дни доходила до 15 мг. Ничем не занимался, попытки найти работу носили декларативный характер.

В конце 1998 г. после ссоры с девушкой выпил около 500 г водки; на следующий день чувствовал дрожь во всем теле, слабость, а также характерные для ОАС озноб, слезотечение, боли в позвоночнике и ногах. Испытывал резкую тревогу, практически непреодолимое желание употребить наркотик. Внутривенно ввел некоторое количество героина, быстро почувствовал выраженное облегчение. С этого дня употребление героина стало ежедневным, доза наркотика постепенно возрастала. Иногда употребление героина чередовалось с приемом ацетилированных препаратов опия, опиаты употреблял в сочетании с дифенгидраминам (димедролом).

В 1999 г. по настоянию родителей обратился за помощью в клинику. Последнее употребление наркотика (героин в привычной дозе) произошло поздно ночью накануне госпитализации.

Психическое состояние при поступлении в клинику. Ориентировка во времени и в окружающей обстановке полностью сохранена. Выраженных расстройств памяти и внимания не выявлено. Вначале держится настороженно, в беседе с врачами пытается продемонстрировать уверенность в себе, независимость. Самооценка завышена. На вопросы собеседников отвечает снисходительно, с долей насмешки. Больным себя не считает, с уверенным видом сообщает, что сам может вылечиться. После беседы с врачами, в ходе которой были представлены аргументированные доказательства тяжести и неблагоприятного прогноза наркотической зависимости, поведение пациента меняется, он начинает более критично оценивать проблему собственной болезни. В дальнейшем ведет себя достаточно предупредительно с сотрудниками клиники и другими пациентами; при этом в общении с родителями груб, капризен, требователен, легко раздражается. Тяготеет к манипулятивному поведению с родными: в ответ на обещание соблюдать лечебный режим требует принести ему телефон, плеер, деньги и т.д.

Соматическое состояние. Рост выше среднего, крепкое телосложение. Упитанность резко снижена (дефицит массы тела 11—12 кг). Кожные покровы бледные, с землистым оттенком. Множественные следы внутривенных инъекций и небольших подкожных кровоизлияний на руках, преимущественно в области локтевых сгибов. Язык обложен беловатым налетом. Увеличены подмышечные лимфатические узлы. Тоны сердца обычные, ритмичные. АД 130/90 мм рт. ст., ЧСС — 102 удара в минуту. Рассеянные сухие хрипы при аускультации легких (многолетнее табакокурение). Пациент высказывает жалобы на частые позывы к дефекации и учащенное мочеиспускание. При физикальном обследовании передней брюшной стенки отмечается вздутие петель тонкого кишечника. Нижний

край печени твердый, умеренно болезненный, расположен на 2 см ниже края реберной дуги.

Неврологическое состояние. Умеренное оживление сухожильных рефлексов. Признаков очагового поражения ЦНС не выявлено.

Лабораторные показатели. При поступлении выявлены повышенные сывороточного уровня АСТ, АЛТ, ГГТ до 96, 78 и 160 МЕ соответственно и умеренная гипербилирубинемия с относительным повышением прямого билирубина. Обнаружены антитела к HBV.

Электроэнцефалографическое исследование. Признаки умеренного диффузного поражения головного мозга без очаговых изменений и снижения порога судорожной готовности.

Консультация гепатолога. Полиэтиологическое поражение печени на фоне хронического вирусного гепатита В (ВГВ) без признаков репликации HBV с умеренными проявлениями токсического гепатита.

Лечение и динамика состояния. Купирование синдрома отмены опиоидов проводилось с использованием клонидина (клофелина), трамадола (трамала), алпразолама (ксанакса), феназепама, лоразепама (лорафена), тиаприда. В связи с отрицательным ЦВД и с целью улучшения переносимости психотропных средств пациенту была назначена внутривенная капельная инфузия электролитных растворов (до 2 л в сутки).

Вечером на 2-й день лечения у больного возникло выраженное влечение к наркотику. Пациент жаловался на «депрессию», просил назначить ему «что-нибудь успокоительное, какие-нибудь антидепрессанты». Мимика и речь больного отражали тревогу, беспокойство.

После принятия внутрь 50 мг клозапина состояние существенно не улучшилось. Повторное назначение 50 мг клозапина привело к развитию психомоторного возбуждения, стал рваться к дверям, говорил, что «здесь, на этой хате», ему делать нечего, «через полчаса сюда оперативники приедут». В ответ на расспросы сообщал, что находится в квартире одного из своих приятелей, где регулярно собираются наркоманы.

После непродолжительных уговоров пациент успокоился, согласился лечь в койку и принять лекарства. Ориентировка в окружающей обстановке частично восстановилась. После внутримышечного введения 5 мг галоперидола и 20 мг диазепама пациент заснул и спал 3 ч. Среди ночи проснулся, начал шарить в тумбочке и под кроватью, в ответ на расспросы объяснял, что здесь у него спрятан димедрол. Полагал, что находится в своей квартире, однако присутствию в ней посторонних лиц не удивлялся. В ответ на вопрос дежурной медсестры о том, кем она является, с ухмылкой ответил: «Соседка, наверное». Пожаловался на озноб, чиханье и боли в ногах. Клинический осмотр позволил выявить умеренные объективные признаки ОАС: тахикардию, потные ладони и лоб, мидриаз, слезотечение. После внутримышечного введения 100 мг трамадола и внутривенной капельной инфузии 150 мг клонидина пациент заснул и спал до утра.

В течение следующего дня был вполне ориентирован в окружающей обстановке, вял, сонлив. Сохранялись жалобы на проявления синдрома отмены: озноб, мигрирующие боли в ногах и спине.

Вечером вновь возникло нарушение ориентировки в окружающей обстановке, появилась тревога, стал спрашивать, зачем его

«здесь заперли», говорил, что он «ни при чем, документы в полном порядке». После внутримышечного введения трамадола больной успокоился, сообщил, что находится в больнице, а перед этим на него «что-то нашло», и попросил чего-нибудь поесть. На ночь получил назначенные препараты, в том числе 5 мг галоперидола, и спал до утра.

Спустя сутки после купирования психоза практически исчезла абстинентная симптоматика, сохранялось лишь периодическое познбливание.

В последующие дни признаков помрачения сознания не отмечалось. Клозапин, назначенный с целью коррекции сна на 8-й день депривации опиоидов в дозе 50—100 мг, не приводил к описанным выше психическим расстройствам. При психометрической оценке когнитивных показателей демонстрировал продуктивность, близкую к «студенческой норме».

На фоне дальнейшего лечения стабилизировалось психическое и соматическое состояние, улучшились лабораторные показатели. Находился в клинике 16 дней, за это время поправился на 3,5 кг. Выписан с рекомендацией поддерживающего лечения налтрексоном.

Катамнестические данные. Период воздержания от употребления наркотиков на фоне несистематического употребления налтрексона составил 14 мес. Возобновил употребление героина при встрече со старыми друзьями. В течение 5 дней употреблял наркотик непрерывно с быстрым восстановлением физической зависимости. Спустя 4 мес по настоянию матери вновь прошел курс лечения в клинике, выписан с рекомендацией контролируемого приема налтрексона. По косвенным данным, И. не употреблял наркотиков вплоть до 2003 г. Дальнейшие сведения о пациенте отсутствуют.

В описанном клиническом случае заслуживают внимания аддиктивные расстройства, связанные с употреблением неопиоидных ПАВ. По отношению к опиоидной зависимости эти расстройства носили тройственный характер: предшествующий, сопутствующий и интермиттирующий. Так, развитию опиоидной зависимости предшествовал длительный период злоупотребления алкоголем. В дальнейшем отмечалось сочетанное злоупотребление опиоидами и дифенгидраминам, а также диазепамом. Отмечены также эпизоды злоупотребления транквилизаторами бензодиазепинового ряда с целью купирования тревоги. Можно предположить, что злоупотребление всеми перечисленными супрессорами ЦНС формировало предрасположение к делириозным реакциям в периоды острых проявлений ОАС.

Приведенное клиническое наблюдение отражает следующие типичные особенности психозов, развивающихся у больных опийной наркоманией:

- психоз развился остро в период отмены опиоидов;
- обнаружена взаимосвязь между манифестацией делирия и применением мощного нейролептика с выраженными холинолитическими свойствами (клозапина);

- в клинической картине отсутствовали выраженное психомоторное возбуждение и наплывы галлюцинаций;
- течение психоза не осложнялось развитием неврологических нарушений;
- развитие делирия не сопровождалось видимым ухудшением соматического состояния больного;
- психотическая симптоматика достаточно легко была купирована при введении препаратов, смягчающих проявления синдрома отмены (трамадола и клонидина);
- общая продолжительность психоза не превышала 24 ч;
- в постпсихотическом периоде не отмечено развития когнитивных нарушений, характерных для постпсихотического периода алкогольного делирия.

Примечательно, что клозапин, назначение которого спровоцировало развитие психоза в период острой депривации опиоидов, не вызывал помрачения сознания при повторном назначении в раннюю фазу постабстинентного периода. Это указывает, по нашему мнению, на недостаточность для развития психоза изолированного фармакогенного фактора без взаимодействия с абстинентным или другими мощными патогенетическими факторами.

Приведенное клиническое наблюдение иллюстрирует относительно доброкачественный характер и благоприятный прогноз большинства психозов, развивающихся у больных опийной наркоманией при острой отмене опиоидов.

Примечательно, что у данного пациента дважды достигалась длительная ремиссия наркомании. Данный клинический пример иллюстрирует, что острый психоз как маркер определенных психоорганических изменений при его формальной принадлежности к регистру экзогенно-церебральных расстройств не является предиктором неблагоприятного прогноза опиоидной зависимости (в отличие от неблагоприятных личностных сдвигов по аддиктивному типу).

Наряду с описанными выше делириозными психозами приблизительно вдвое реже у больных опийной наркоманией развиваются острые психозы параноидного типа.

Параноидные расстройства чаще развиваются у больных среднего и старшего возраста с большой продолжительностью употребления ПАВ и значительным соматоневрологическим отягощением наркомании.

В период стационарного лечения (на высоте ОАС) у больных вначале появляется «параноидная настроенность» [Пятницкая И.Н., 1994], а затем и убеждение в том, что сотрудники клиники «подкуплены», хотят их умертвить, в частности, с целью получения донорских органов, либо отправить в тюрьму.

Подобно абстинентным делириям, параноидные состояния также имеют транзиторный характер, но могут продолжаться в течение нескольких дней, до полного купирования

абстинентного синдрома, с периодическим затухающим возобновлением резидуальной персекуторной симптоматики в постабстинентном периоде.

Транзиторные параноидные психозы, развивающиеся у больных опийной наркоманией при отмене наркотика, иллюстрируются следующим клиническим наблюдением.

П а ц и е н т О., 43 года, без определенных занятий.

Диагноз. Опиная наркомания, опиоидный абстинентный синдром, осложненный острым параноидным психозом (F11.5). Полиэтиологическое поражение печени, острый токсический гепатит на фоне хронического ВГВ.

Из анамнеза. Наследственность психическими (в том числе аддиктивными) заболеваниями неотягощена. Родился в Ереване, где жил до 16 лет. Серьезных заболеваний не переносил.

В школе учился средне и к продолжению образования не стремился. По окончании школы переехал с родителями в Иркутск. Там был призван в армию, после службы вернулся домой и стал работать экспедитором в райпотребсоюзе. В дальнейшем сменил ряд мест работы в системе торговли и общепита. В 24 года стал директором магазина, годом позже заведующим торговой базой. Имел свободные заработки, рано приобрел привычку жить на широкую ногу, любил устраивать застолья.

В 23 года женился; в настоящее время живет с женой и двумя детьми. До начала употребления опиоидов уделял много внимания семье, заботился о жене и детях.

С молодых лет О. отличался обаянием, легко сходилась с окружающими, имел много приятелей, был «душой компании». Однако при внешней открытости и дружелюбии отличался недоверчивостью, был осторожен в принятии решений, старался многократно проверять информацию о людях, входивших с ним в контакт.

Примерно с 25 лет пациент стал злоупотреблять алкоголем. Предпочитал водку, выпивал до 500 г в день. Нередко пил до 4—5 раз в неделю. В ответ на протесты жены говорил, что выпивки неизбежны в связи с постоянными встречами с «нужными людьми».

В эти годы изменился характер больного: он стал раздражительным, желчным. Привычная недоверчивость, прежде скрываемая и известная лишь близким людям, стала заметной для окружающих. Появилась необоснованная ревность к жене. Возвращаясь домой в состоянии опьянения, пациент нередко устраивал жене сцены ревности, придирчиво выпрашивал ее, чем она занималась в течение дня, с кем встречалась, куда звонила и т.д.

В возрасте 29 лет впервые употребил наркотик: в компании приятелей ввел внутривенно 2 мл промедола. В дальнейшем употреблял промедол, омнопон и морфин от случая к случаю, 1—2 раза в год.

В возрасте 32 лет начал употреблять наркотические анальгетики (преимущественно морфин) 2—3 раза в месяц, затем чаще. Быстро сформировалась наркотическая зависимость. Несколько раз отмечались периоды воздержания от употребления наркотиков: сначала их продолжительность достигала полутора лет, в дальнейшем не превышала 2—3 мес.

В 1991 г. (в возрасте 37 лет) перешел от приема официальных наркотических анальгетиков к систематическому употреблению ма-

ковой соломки и позже — ацетилированных препаратов снотворного мака.

С 1994 г. отмечено сочетанное употребление опиатов и препаратов снотворно-седативной группы: пациент внутривенно вводил диазепам (реланиум), а также раствор дифенгидрамина (димедрола).

Систематическое употребление опиоидов сопровождалось быстро нарастающими изменениями личности: больной стал скрытным, лживым, изворотливым, крайне раздражительным. Изменился круг общения: отошел от прежних приятелей, окружил себя людьми без определенных занятий и с сомнительной репутацией. В поведении больного появился прежде несвойственный ему эгоизм. Равнодушно реагировал на различные просьбы жены, отмахивался от нее, когда она указывала ему на те или иные домашние проблемы. Стал поздно являться на работу, дела вел небрежно.

Спустя год после начала регулярного употребления опиоидов растратил значительные суммы казенных денег. Было возбуждено уголовное дело, находился под следствием в течение 4 мес; дело было закрыто стараниями отца, имеющего связи в городе. С тех пор практически не работал, перебивался случайными заработками.

В настоящее время семья О. находится на содержании его отца. Пациент несколько раз пытался лечиться путем употребления больших доз спиртных напитков либо сочетанного употребления бупренорфина (норфина) и транквилизаторов. Дважды отмечались перемены в употреблении наркотиков сроком 9 и 4 мес.

В клинику им. С.С. Корсакова обратился по настоянию родных; в связи с тяжестью соматического состояния был госпитализирован в отделение интенсивной терапии и реанимации клиники госпитальной терапии им. А.А. Остроумова. Последнее употребление ацетилированных препаратов опия произошло накануне (за 9 ч до госпитализации).

Психическое состояние при поступлении в клинику. Ориентировка во времени, окружающей обстановке, собственной личности не расстроена. Мимика, жестикуляция, общая манера поведения отражают стремление внушить врачам впечатление о «тяжелой ломке». Речь отличается декларативностью, склонностью к патетике. Пациент заверяет собеседников в «максимальной серьезности» своего намерения прекратить употребление наркотиков. Высказывая опасения по поводу угрожающего ему крайне тягостного абстинентного состояния, настаивает на превентивном введении наркотических анальгетиков — «омнофона или хотя бы морфия»; при этом многозначительно сообщает о готовности «отблагодарить» врачей. Несколько раз высказывает настойчивые опасения, что на 3-й день воздержания от употребления наркотиков у него разовьется непереносимый физический дискомфорт. Поведение больного отличается демонстративностью, выраженной склонностью к рисовке. Придерживается малокорректируемых взглядов на оптимальные методы лечения наркомании. Высказывает настойчивую убежденность, что без недельного приема наркотических анальгетиков не сможет вылечиться. Не без успеха пытается одержать верх в дискуссиях с молодыми дежурными врачами.

Интеллект развит достаточно, круг представлений весьма обширен. Больной отличается проницательностью, быстро улавливает

нюансы в поведении сотрудников. Пытается интриговать, используя сложности в личных взаимоотношениях между некоторыми из них. Склонен к завязыванию коротких отношений с медсестрами. Стремится к получению режимных послаблений: телефонных звонков, выхода на улицу и т.д.

Соматическое состояние. Обращает на себя внимание выраженная утомляемость. Рост ниже среднего, упитанность значительно снижена. Кифоз грудного отдела позвоночника. Кожные покровы серовато-землистого цвета. Тургор кожи снижен; собранная в складку кожа долго не расправляется. Отмечается глухость сердечных тонов. АД 110/60 мм рт. ст., ЧСС 84 в одну минуту. Рассеянные сухие хрипы по обоим легочным полям, при физической нагрузке легко возникает одышка. Язык обложен серовато-желтым налетом. Печень увеличена, располагается по нижнему краю реберной дуги, несколько болезненна при пальпации. Отмечаются жидкий стул, субфебрильная температура.

Неврологическое состояние. Выраженных проявлений очаговых неврологических расстройств нет.

Лабораторные показатели. СОЭ 22 мм/г. Лейкоцитоз.

Электроэнцефалографическое исследование. Выраженные диффузные изменения биоэлектрической активности мозга. Снижение порога судорожной готовности при гипервентиляции и фотостимуляции без очаговых знаков.

Лечение и динамика состояния. С целью купирования абстинентного состояния применяли клонидин (клофелин), трамадол (трамал), НПВС, нейролептики, производные бензодиазепина, средства для ингаляционного наркоза, клометиазол (геминеврин).

Из-за выраженного обезвоживания и снижения ЦВД была назначена массивная инфузионная терапия с применением растворов электролитов, глюкозы, реополиглюкина.

В связи с общей тяжестью физического состояния, высоким риском развития пневмонии и возможными осложнениями катетеризации подключичной вены превентивно проводилась антибиотикотерапия (ампициллин в дозе 4 г в сутки).

На фоне проводимой терапии испытывал умеренные проявления психофизического дискомфорта, однако пациент говорил, что в целом доволен лечением. Периодически высказывал опасения тревожно-ипохондрического характера, настойчиво убеждал сотрудников в необходимости назначения ему дополнительных препаратов для облегчения состояния, однако при этом был довольно весел, остроумен, дружелюбен.

На 2-й день лечения (и 3-й день лишения опиоидов) было отмечено некоторое утяжеление абстинентного состояния (ожидавшееся больным, и возможно, в определенной мере являвшегося плодом самовнушения). Пациент стал мрачен, раздражителен. Прежде общительный и открытый, он демонстративно замкнулся в себе. Отказался от таблеток, инъекций и инфузионных процедур. С подозрением реагировал на раздававшиеся в отделении телефонные звонки, на появление в отделении незнакомых ему сотрудников клиники. В ответ на расспросы о причинах своего поведения с неохотой признался, что не хочет принимать лекарства, так как уверен, что врачи и медицинские сестры подкуплены милицией и хотят его отравить. Крайне неохотно согласился на внутримышечное

введение лекарств (5 мг галоперидола и 3 мг феназепама), после инъекций заснул и спал 4 ч.

При пробуждении был хмур, но спокоен. Подозрений о недобрых намерениях сотрудников клиники не высказывал, однако настороженно относился к появлению посетителей. Усмехаясь, спросил дежурного врача, не являются ли визитеры переодетыми сотрудниками милиции, тут же добавил, что пошутил.

Несколько раз выглядывал в окна. Насторожился, услышав шум подъехавшего автомобиля. После разговоров с дежурным врачом ненадолго успокаивался, но спустя какое-то время вновь делался подозрительным. Сообщил врачу, что полностью доверяет сотрудникам клиники, но боится, чтобы на них не оказали давления его недоброжелатели и не попытались нанести ему физический ущерб либо подвергнуть его аресту. Внутримышечное введение 75 мг хлорпромазина (аминазина) немного успокоило О., однако через час он стал еще более подозрительным, высказывал угрозы «поквитаться за все» с дежурной бригадой, пытался запереться в процедурном кабинете. После назначенных на ночь препаратов (10 мг галоперидола и 2 мг феназепама) спал до утра без пробуждения.

На следующий день проснулся раздраженным, был угрюм, уклонялся от обсуждения недавних событий, однако ближе к середине дня вновь стал весел, открыт, шутил над собственным вчерашним состоянием, которое объяснял плохим самочувствием. В последующие дни было отмечено ухудшение соматического состояния с фебрильной лихорадкой; проводились активная детоксикация и антибиотикотерапия.

В ходе консилиума терапевта, кардиолога и инфекциониста обсуждался вопрос о наличии острой пневмонии, острого токсического гепатита, инфекционного эндокардита; предположение о наличии последнего в дальнейшем было отвергнуто.

Эпизодов ухудшения психического состояния, подобных описанному ранее, в течение всего пребывания в клинике не отмечалось. Был весел, дружелюбен. Во время посещений жены (несмотря на то что всегда ждал ее с нетерпением) настроение заметно менялось: становился раздражительным, подозрительным, грубым. Старался не допускать, чтобы жена входила во врачебный кабинет без него. Если же это происходило, то потом долго и придирчиво расспрашивал ее о содержании беседы. Несколько раз без серьезных к тому оснований упрекал жену в кокетстве с врачами.

Выписан в удовлетворительном соматическом и психическом состоянии и нормализованными лабораторными показателями с адаптацией к ежедневному приему налтрексона. При выписке сохранялись затруднения при засыпании, раздражительность, готовность к конфликтам с женой на почве ревности. Пациенту был рекомендован контролируемый прием налтрексона, назначены галоперидол, клозапин (азалептин), гепатотропная и ноотропная терапия.

Катамнестические данные. В течение 12 дней находился в Москве, регулярно приходил в клинику на контрольные встречи с врачом. Подчеркнуто неохотно принимал налтрексон, отрицал влечение к наркотикам и алкоголю. В сопровождении жены вернулся в Иркутск, получив рекомендации противорецидивного характера. Более поздние сведения о больном отсутствуют.

Привед
тировать с
ных в син
ромов, ка

Как и
ренный
ных проя
соматоген
ния. Хара
сле введе
вать псих

Приме
патологи
злоупотре
развитию
шего накл
лялось ле
жены (оп
тии паран
рошо изве
кали и в п

Привед
можно ра
ского вли
клиничес
вившегося
что опред
ванного с
манией с
Таким
предпола
хоза следу

- инди
- ност
- масс
- миро
- гото
- пар
- ревн
- остра
- опио
- назна
- лино
- состо
- остр
- разви
- Нередк
- нией при

Приведенное клиническое наблюдение позволяет констатировать определенную общность в возникновении столь разных в синдромологическом отношении психотических синдромов, как делирий и параноидный психоз.

Как и при описанных в начале главы делириях, рассмотренный психотический эпизод развился в период максимальных проявлений синдрома отмены наркотика. Очевидна роль соматогенного фактора в развитии психотического состояния. Характерно также усугубление идей преследования после введения хлорпромазина, который должен был купировать психотическую симптоматику.

Примечательно, что острый психоз с параноидной психопатологической структурой развился у пациента, активно злоупотреблявшего алкоголем в период, предшествовавший развитию опиоидной зависимости, и уже тогда обнаруживавшего наклонность к паранойяльным нарушениям. Это проявлялось легкостью возникновения идей ревности в отношении жены (определенный тропизм к идеям ревности при развитии паранойяльных расстройств у больных алкоголизмом хорошо известен). Аналогичные по содержанию реакции возникали и в постпсихотическом периоде.

Приведенное здесь клиническое наблюдение, видимо, можно рассматривать в качестве иллюстрации патопластического влияния многолетнего злоупотребления алкоголем на клиническую картину острого абстинентного психоза, развившегося в структуре опиоидной зависимости. Вероятно, что определенное значение в формировании проиллюстрированного случая острого психоза у больного опиной наркоманией сыграла и индивидуальная предрасположенность.

Таким образом, данный клинический пример позволяет предполагать участие в развитии острого персекуторного психоза следующих факторов:

- индивидуальная (конституциональная) предрасположенность;
- массивное злоупотребление алкоголем в анамнезе с формированием алкогольной энцефалопатии;
- готовность к возникновению психических нарушений паранойяльного (параноидного) регистра в виде идей ревности;
- острая церебральная декомпенсация, вызванная отменой опиоидов на фоне опиоидной зависимости;
- назначение психотропных препаратов с выраженной холинолитической активностью на высоте абстинентного состояния;
- острое висцеральное заболевание с высокой лихорадкой, развившееся в период ОАС.

Нередкое развитие психозов у больных опиной наркоманией при отмене опиоидов, ранее считавшееся нехарактер-

ным, возможно, в определенной степени следует объяснять патоморфозом болезни, отмечаемым в последнее десятилетие [Демина М.В., 2000; Чирко В.В., Демина М.В., 2002].

Необходимо отметить, что абстинентная симптоматика при миновании острого психоза нередко бывает сглаженной, а то и вовсе отсутствует. Таким образом, можно считать, что психоз играет роль «обрывающего» фактора по отношению к синдрому отмены, уподобляясь в этом отношении ускоренной опиоидной детоксикации или биологическим подходам к купированию ОАС. Можно предположить, что в основе обрыва синдрома отмены лежит тяжелый нейрофизиологический стресс или, точнее, острая церебральная недостаточность, развивающаяся как при делириозном помрачении сознания, так и при введении налтрексона на фоне высокой толерантности к опиоидам и возникающем при этом мгновенном полярном изменении функционального состояния опиоидных рецепторов.

Существуют подходы к лечению опиной наркомании, основанные на преднамеренной провокации делирия [Гофман А.Г., Лошаков Е.С., 1985]. Целью этих подходов, рассматриваемых в главе 6, является сокращение продолжительности ОАС и подавление влечения к наркотикам.

4.7. Вторичные аддиктивные расстройства (викарное и сопутствующее злоупотребление неопиоидными психоактивными веществами)

Несмотря на выделение опиоидной зависимости (опиной наркомании) в качестве отдельного заболевания, в клинической практике практически не встречается изолированного злоупотребления опиоидами, не сопровождающегося употреблением неопиоидных ПАВ [Редченкова Е.М., Семин И.Р., 2002].

Вторичные аддиктивные расстройства (заместительное, интермиттирующее и сопутствующее злоупотребление неопиоидными ПАВ) в зависимости от клинических характеристик и связи с психопатологическими феноменами маркируют разные типы течения и прогноза опиной наркомании.

В соответствии с динамикой развития аддиктивных расстройств у больных опиной наркоманией злоупотребление неопиоидными ПАВ следует рассматривать в течение 3 основных периодов: до употребления опиоидов, в период употребления опиоидов (сочетанный прием), в периоды ремиссии опиоидной зависимости.

Употребление неопиоидных ПАВ в период, предшествующий употреблению опиоидов и развитию опиоидной зависимости, имеет самостоятельное субъективное значение для больных. Это употребление, отражающее неспецифический

характер
тивирует
получени
висимост
преодоле
[Надежд
2002; Го
et al., 200

Употр
ной опи
ятельное
так и по
зависимо
тика или

Употр
от прием
обходимо
дискомф
неопиои
(викарно
тает сам

Наибол
стройств у
употреблен
творно-сед
этих пациен
торами ам

Злоупотр
Спиртные
неопиоидн

Еще
ляют та
отношен
лиц. Одн
щих на
менений
клиниче
ются во

Употреб
го до масс
опиоидно
ных нарк
в России.
мании от
ном (дона

¹ Лица, с
тексте данн

характер формирования аддиктивной патологии, обычно мотивируется поиском необычных ощущений, стремлением к получению удовольствия, наличием уже сформированной зависимости, желанием походить на сверстников, попытками преодоления скованности и другими типичными причинами [Надеждин А.В., 2002; Пятницкая И.Н., Найденова Н.Г., 2002; Гофман А.Г., 2003; Ahagonovich E. et al., 2001; Baker A. et al., 2002].

Употребление неопиоидных ПАВ на фоне сформированной опиоидной зависимости имеет для больных как самостоятельное значение (получение чувственного удовольствия), так и подчиненное (стремление преодолеть психофизическую зависимость от опиоидов путем употребления другого наркотика или алкоголя).

Употребление неопиоидных ПАВ в периоды воздержания от приема опиоидов в большинстве случаев мотивируется необходимостью преодоления постабстинентного психического дискомфорта. В тех случаях, когда повторное употребление неопиоидных ПАВ приводит к формированию вторичной (викарной) зависимости от этих веществ, их прием приобретает самостоятельное субъективное значение.

Наиболее часто в структуре вторичных аддиктивных расстройств у больных опиной наркоманией отмечается злоупотребление алкоголем и лекарственными препаратами снотворно-седативной группы, а также каннабиноидами. Реже у этих пациентов наблюдается злоупотребление психостимуляторами амфетаминового ряда и кокаином¹.

Злоупотребление алкоголем

Спиртные напитки являются наиболее часто употребляемым неопиоидным ПАВ.

Еще чаще, чем алкоголь, больные наркоманией употребляют такие ПАВ, как никотин и кофеин, не проявляя в этом отношении принципиальных отличий от условно здоровых лиц. Однако, в связи с тем что употребление кофеинсодержащих напитков и табакокурение не вызывают личностных изменений аддиктивного типа и, следовательно, не создают клинических проблем, кофеин и никотин здесь не принимаются во внимание.

Употребление алкоголя в различных формах (от умеренного до массивного) в период, предшествующий формированию опиоидной зависимости, отмечается практически у всех больных наркоманией в большинстве развитых стран, в том числе в России. Примерно в каждом пятом случае опиной наркомании отмечается злоупотребление алкоголем в преморбидном (донаркотическом) периоде [Савченков В.А. и др., 2000].

¹ Лица, страдающие полинаркоманией, не рассматриваются в контексте данного обсуждения.

Иногда больные наркоманией пытаются преодолеть толерантность к опиоидам и физическую зависимость от них путем массивного употребления спиртных напитков. Эти попытки, как и прочие попытки преодолеть наркотическую зависимость путем замены одного ПАВ другим, редко бывают успешными.

Наибольшую значимость алкогольная проблема у больных опиийной наркоманией приобретает в периоды воздержания от употребления опиоидов.

До того как в России и сопредельных странах злоупотребление опиоидами приобрело эпидемический характер, развитие алкоголизма в период ремиссии наркомании было редким и нетипичным. Больные алкоголизмом и больные наркоманией представляли самостоятельные и редко смешивающиеся между собой категории. В.А. Горовой-Шалтан (1942) сообщает о крайне немногочисленных случаях развития морфинизма у лиц, злоупотребляющих алкоголем. И.Н. Пятницкая (1975), основываясь на наблюдениях больных 60-х — 70-х годов XX в., рассматривает замену алкоголя морфином и обратный переход как нетипичный и маловероятный. Но в настоящее время подобные переходы стали обычными, отражая патоморфоз опиийной наркомании.

Собственные клинические наблюдения позволяют нам утверждать, что более 60 % больных опиийной наркоманией в периоды воздержания от приема наркотиков (особенно в ранние фазы постабстинентного состояния) испытывают влечение к алкоголю. Практически все пациенты (даже те, кто был равнодушен к спиртному до употребления опиоидов) употребляют спиртное в постабстинентном периоде наркомании. Больные, умеренно выпивавшие до начала злоупотребления опиоидами, в период формирования ремиссии опиийной наркомании выпивают чаще и больше [Савченков В.А. и др., 2000]. Все это позволяет утверждать, что тенденция к употреблению алкоголя и злоупотреблению им достоверно возрастает у больных опиийной наркоманией в период воздержания от употребления опиоидов по сравнению с преморбидным периодом.

Интенсивность влечения к алкоголю, частота и массивность его употребления максимальны в ранний постабстинентный период и постепенно ослабевают по мере отвыкания от опиоидов, за исключением случаев формирования вторичной алкогольной зависимости в периоде ремиссии наркомании.

В постабстинентный период патологические мотивации у больных, в том числе влечение к алкоголю и наркотикам, проявляют тесную связь с характерными для данной фазы болезни психическими расстройствами пограничных психопатологических регистров. Таким образом, субъективная потребность в алкоголе отражает характерный для постабсти-

нентных состояний высокий уровень аффективного напряжения.

Употребление алкоголя ассоциируется у больных с возможностью преодоления постабстинентного психического дискомфорта: уменьшения тревоги, улучшения настроения, ухода от ипохондрических переживаний, обретения состояния благодушия, облегчения засыпания. В известном смысле можно говорить о том, что влечение к алкоголю является в этих случаях продуктом трансформации влечения к наркотику. По признанию многих больных, влечение к наркотику в ранней фазе постабстинентного периода бывает настолько императивным, что только употребление алкоголя позволяет избежать возврата к героину.

Исследование, проведенное В.А. Савченковым (2003), позволяет выделить три типа употребления алкоголя в ремиссии опийной наркомании.

Тип А. Редкое умеренное употребление алкоголя, преимущественно слабых спиртных напитков, характерное для большинства пациентов. Алкогольные эксцессы являются ситуационно обусловленными или провоцируются неглубокими эмоциональными расстройствами. Суточная доза этанола редко превышает 50 г. В большинстве случаев пациенты этой группы легко отказываются от употребления алкоголя. Данный тип ассоциирован с умеренной степенью и относительной обратимостью психопатологических проявлений опиоидной зависимости и маркирует наиболее благоприятный тип течения наркомании.

Тип Б. Эпизодическое массивное употребление алкоголя, преимущественно в виде крепких спиртных напитков (реже — больших доз слабоалкогольных напитков), отмечающееся примерно у 20 % больных наркоманией. Алкогольные эксцессы, как правило, связаны с выраженным ухудшением психического состояния, их предвестником обычно являются выраженные дисфории. Суточная доза чистого этанола составляет 80—280 г. Данный тип злоупотребления алкоголем ассоциирован с наиболее тяжелыми и затяжными психопатологическими состояниями, в том числе стойкими тревожно-ипохондрическими расстройствами, и маркирует злокачественный тип течения наркомании.

Тип В. Употребление алкоголя, характерное для первичной алкогольной зависимости (25% больных). Суточная доза чистого этанола находится в пределах 120—800 г. Тип В злоупотребления алкоголем, так же как и предыдущий, ассоциирован с тяжелыми психическими расстройствами, в первую очередь с выраженной тревогой, но при этом указывает на несколько более благоприятный прогноз, чем тип Б. Данный тип представляет по сути алкоголизм, «законсервированный» в структуре опийной наркомании и рецидивирующий в ее ремиссии. В связи с худшей, чем до употребления опиоидов, переносимостью алкоголя в ряде случаев удается достичь и прекращения алкогольных эксцессов.

Алкоголь часто рассматривается больными наркоманией в качестве относительно безопасной альтернативы героину. Сомнительность этой точки зрения определяется следующими клиническими фактами.

1. У больных опишной наркоманией часто ухудшается переносимость алкоголя. Прием спиртных напитков даже в небольших дозах во многих случаях вызывает несоответствующее этим дозам выраженное и нередко осложненное алкогольное опьянение с угрюмо-злым аффектом и агрессией.

2. Характерными для лиц с опиоидной зависимостью являются атипичные картины абстинентных состояний с вегетативно-алгическими расстройствами, придающими этим состоянием сходство не столько с алкогольным похмельным синдромом, сколько с синдромом отмены опиоидов. Это наиболее ярко проявляется при систематическом употреблении налтрексона, но может отмечаться и без лечения опиоидными антагонистами.

3. Атипичные и тягостные похмельные состояния, развивающиеся в том числе и после употребления небольших количеств алкоголя, часто служат причиной возобновления употребления наркотиков. Выраженный психофизический дискомфорт, тем более имитирующий синдром отмены опиоидов, у многих больных наркоманией (особенно на ранних этапах отвыкания от наркотиков) может вызывать непреодолимое желание избавиться от тягостных ощущений с помощью героина и привести тем самым к развитию рецидива опиоидной зависимости.

Употребление алкоголя (особенно по типу Б и В) в постабстинентном периоде опишной наркомании выступает в роли одного из ключевых звеньев своего рода порочного круга:

затяжные психопатологические состояния и переживание тягостного постабстинентного психического дискомфорта → усиление влечения к наркотику → трансформация его во влечение к алкоголю → алкогольный эксцесс → атипичное алкогольное опьянение с последующим развитием атипичного похмельного состояния → значительное ухудшение психофизического состояния → актуализация интенсивного влечения к опиоидам → новое употребление опиоидов и развитие рецидива опиоидной зависимости.

Даже небольшие количества этанола на фоне полиэтиологического поражения печени, в первую очередь связанного с хроническими вирусными гепатитами, оказывают выраженное гепатотоксическое влияние и способствуют утяжелению существующих гепатоцеллюлярных поражений. Имеются наблюдения развития быстро прогрессирующего цирроза печени в период стойкой ремиссии опишной наркомании в связи с массивным злоупотреблением алкоголем на фоне хронического вирусного гепатита.

Вторичное злоупотребление алкоголем в ремиссии опийной наркомании иллюстрируется следующим типичным клиническим наблюдением.

П а ц и е н т М., 24 года, разнорабочий. Проходил стационарное лечение в 2000 г.

Диагноз. Опийная наркомания, синдром отмены опиоидов (F11.3). Депрессивное состояние. Острый токсический гепатит на фоне хронического ВГС и полиэтиологического поражения печени. Остаточные проявления острого алкогольного панкреатита.

Из анамнеза. Отец больного и тетка по материнской линии злоупотребляют алкоголем. Пациент рос и развивался нормально; по словам матери, всегда был «вялым», безынициативным. Много времени проводил в дворовой компании. В кругу сверстников к лидерству не тяготел, но не был и на последних ролях. В школе учился средне, в классе был «как все». В старших классах иногда выпивал, преимущественно крепленые вина и водку, не испытывая большого тяготения к спиртному, а опять-таки пассивно следуя примеру товарищей.

После школы М. около года был учеником токаря, служил в армии. Во время службы нечасто, но в больших количествах (пользуясь редко предоставлявшейся возможностью) пил водку, в связи с этим дважды подвергался аресту с содержанием на гауптвахте.

После демобилизации М. в течение 2 мес злоупотреблял алкоголем, преимущественно крепкими спиртными напитками. Прекратил выпивки по настоянию родных. Выучился на водителя, был принят на хорошо оплачиваемую работу, которой дорожил. Боясь потерять место, не пил более полутора лет. На работе был на хорошем счету.

Два года назад в компании сверстников впервые интраназально принял героин. Быстро пристрастился к наркотику и спустя 3 мес перешел к систематическому инъекционному приему. Стал менее дисциплинированным на работе, опаздывал, забывал о поручениях; появились нарекания от администрации. В один из дней, находясь в состоянии наркотического опьянения, спровоцировал аварию с повреждением служебного автомобиля и был уволен.

Без отчетливой установки и заметного эффекта пациент прошел амбулаторный курс лечения в районном наркологическом диспансере.

Однажды по совету приятелей-наркоманов М. попытался преодолеть зависимость от героина путем массивного употребления алкоголя. В течение 4 дней пил водку в суточной дозе до 1,5 л в день. На 5-й день у больного развился острый гнойный панкреатит; был госпитализирован в хирургическое отделение городской больницы, проводилось лечение с дренированием забрюшинного пространства. Испугался, когда дежурный хирург объяснил ему, что развитие панкреатита прямо связано с приемом алкоголя. Не употреблял героин около 2 нед, но вскоре после выписки из хирургического отделения больницы вновь возобновил употребление наркотиков. В клинику обратился спустя 2 мес по настоянию матери.

Психическое состояние при поступлении в клинику. Пациент доставлен в клинику матерью и теткой. Малоразговорчив, вял, пассивен в беседе. Активных жалоб не предъявляет. В общении с родны-

ми проявляет несвойственные большинству больных наркоманией сдержанность и уступчивость. Условий и продолжительности лечения не оговаривает.

Соматическое состояние. Среднего роста, атлетического телосложения. Дефицит массы тела составляет примерно 6 кг. Сердечные тоны ритмичные, глухие, ЧСС 86 в 1 мин. Патологических изменений в системе дыхания не выявлено. Печень выступает на 4 см ниже края реберной дуги, имеет мягкую консистенцию, болезненна при пальпации.

Лабораторные показатели. Повышение АСТ, АЛТ, ГГТ до 460, 290 и 1200 МЕ соответственно без выраженных признаков нарушения пигментного обмена. Антитела к HCV.

Электроэнцефалографическое исследование. Выраженные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга по резидуально-органическому типу с признаками умеренного снижения порога судорожной готовности.

УЗИ органов брюшной полости. Увеличение печени за счет обеих долей с диффузным повышением эхогенности паренхимы. Диффузное повышение эхогенности поджелудочной железы.

Консультация гепатолога. Гепатомегалия; лабораторные показатели и данные анамнеза свидетельствуют об остром токсическом гепатите на фоне хронического ВГС.

Лечение и динамика состояния. Биохимические показатели крови, в том числе сывороточная активность трансаминаз и ГГТ, практически нормализовались.

В течение всего пребывания в клинике после купирования абстинентного синдрома в состоянии больного доминировали индифферентность, нетребовательность к себе, окружающим, условиям своего содержания в клинике. В отделении держался круга больных алкоголизмом, что в целом нетипично для большинства наблюдавшихся больных наркоманией. Активных жалоб больной не предъявлял. При тщательном расспросе удалось выяснить, что пациент испытывает постоянную безрадостность, отсутствие побудительного стимула к любой деятельности, не связанной с обыденными потребностями, воспринимает окружающий мир как бесцветный, неинтересный. Свое эмоциональное состояние не считал болезненным, объяснял его скукой. Признавал, что с помощью наркотика или алкоголя удалось бы «поднять настроение». После назначения тиапептина (коаксила) и тиоридазина (сонапакса) в соответствующих суточных дозах 37,5 и 75 мг психическое состояние больного значительно улучшилось. Появилось желание работать.

Пациент был выписан из клиники по собственному настоянию с хорошим самочувствием и декларируемой установкой на воздержание от приема наркотиков и алкоголя. При выписке был рекомендован прием тиапептина и тиоридазина в поддерживающих дозах.

Через 4 дня после выписки из клиники прекратил прием лекарств (впоследствии объяснял это тем, что не видел нужды в продолжении лечения). Спустя несколько дней почувствовал скуку, желание «чем-то себя развеселить». Зашел к приятелю с намерением немного выпить, но вопреки своим ожиданиям после первой рюмки почувствовал неудержимое желание пить еще и выпил за вечер более 1 л водки. После конфликта с отцом исчез из дому и непрерывно выпивал в течение 8 дней; ночевал у разных знакомых.

Суточные
Вернулся
жалобами
тошноту,

При
ГГТ до 2
ский гепа
веден в кл
сан спустя

С разр
зателей к
карбамазе
ной устро
норабочег

В течен
ля. В ден
резко и не
ствовал сл

нало синд
сколько ра
ные эффек
ния физик

трамадола
ние имело
3 дней с ц
принимал

кратил пр
ствовал ре
льзовавши
льно; с это
дели пере

клинику, п
Катамн
ния прини
комбинаци
лял наркот
рынке.

Злоупот
ривается
метадоно
реципиент
пии употреб
ных (не о

программ
алкоголя
прекраще
Одним

злоупотреб
является
шим разви
шим его п

Суточные дозы чистого этанола колебались в пределах 80—240 г. Вернулся домой и на следующий день был помещен в клинику с жалобами на похмельное состояние, боли в правом подреберье, тошноту, слабость, жидкий стул.

При исследовании крови определено повышение АСТ, АЛТ и ГГТ до 285, 170 и 970 МЕ соответственно, диагностирован токсический гепатит. После купирования похмельного состояния был переведен в клинику внутренних болезней для лечения гепатита, выписан спустя 30 дней в удовлетворительном состоянии.

С разрешения терапевта и под контролем биохимических показателей крови пациенту были назначены налтрексон в дозе 50 мг, карбамазепин в дозе 400 мг, тиоридазин в дозе 75 мг в сутки. Больной устроился работать на мелкооптовый рынок в должности разнорабочего.

В течение 3 мес воздерживался от приема наркотиков и алкоголя. В день рождения знакомой девушки выпил около 200 г водки, резко и неожиданно для себя опьянел, возникла рвота. Наутро чувствовал слабость, боли в суставах, слезотечение; состояние напоминало синдром отмены опиоидов. В дальнейшем выпивал еще несколько раз с интервалом в 5—15 дней, при этом развивались сходные эффекты. Наутро после очередного эксцесса с целью облегчения физического состояния ввел себе внутривенно 100 мг трамадола (трамала), почувствовал выраженное облегчение; состояние имело некоторое сходство с героиновым опьянением. В течение 3 дней с целью достижения приятного психофизического состояния принимал трамадол внутрь в дозе 150—400 мг в сутки, затем прекратил прием в связи с отсутствием препарата. Спустя 2 сут почувствовал резкое снижение настроения, озноб, боли в голених; воспользовавшись случаем, принял небольшую дозу героина интраназально; с этого дня прием наркотика стал регулярным, в течение недели перешел к инъекциям. По настоянию родных поступил в клинику, проведена детоксикация с адаптацией к налтрексону.

Катамнестические данные. К моменту последнего наблюдения принимал налтрексон и психотропные препараты в различных комбинациях с еженедельным посещением клиники, не употреблял наркотики и алкоголь в течение 2 лет, продолжал работу на рынке.

Злоупотребление алкоголем у реципиентов ММТ рассматривается в качестве одной из наиболее серьезных проблем метадоновых программ. Вместе с тем по понятным причинам реципиенты ММТ и других программ заместительной терапии употребляют алкоголь реже, чем участники альтернативных (не основанных на опиоидном замещении) метадоновых программ [Herd D., 1993]. Показано также, что потребление алкоголя у реципиентов ММТ остается сниженным и после прекращения лечения [Strain E.C. et al., 1994].

Одним из эффективных подходов к лечению вторичного злоупотребления алкоголем в ремиссии опиной наркомании является превентивная терапия налтрексоном, препятствующая развитию подкрепляющего действия этанола и снижающая его переносимость.

Злоупотребление лекарственными препаратами снотворно-седативной группы

В отличие от употребления алкоголя преморбидное (предшествующее злоупотреблению опиоидами) употребление транквилизаторов и снотворных средств нехарактерно для больных опийной наркоманией.

Систематическое употребление препаратов снотворно-седативной группы лицами с опиоидной зависимостью отмечается в активной фазе болезни. Это употребление в первую очередь мотивируется характерными для большинства больных расстройствами сна. Кроме того, в ряде случаев эти лекарственные препараты используются для усиления и увеличения продолжительности действия наркотиков.

Практическим специалистам хорошо известны попытки некоторых больных преодолеть толерантность к опиоидам путем массивного употребления препаратов снотворно-седативной группы, нередко в сочетании с трамадолом или кодеинсодержащими препаратами.

Высокая (более 95 %) частота немедицинского употребления транквилизаторов и снотворных средств отмечается в постабстинентном периоде и ремиссии наркомании. В большинстве случаев это объясняется стойкими нарушениями засыпания и персистирующими невротическими расстройствами.

Наиболее часто для немедицинского употребления используют производные бензодиазепина, некоторые антигистаминные средства, а также нейролептик клозапин (азалептин), любые снотворные средства, отпускаемые в аптеках без рецепта.

Как уже отмечалось в разделе 4.1, одновременное внутривенное введение опиоидов и дифенгидрамина (димедрола) или диазепама (реланиума) в России и сопредельных странах отмечалось преимущественно до 1995 г., когда в сфере незаконного оборота наркотиков преобладали ацетилированные препараты снотворного мака. С появлением и последующим распространением героина число подобных случаев значительно сократилось.

Пациенты, практикующие одновременное введение ацетилированного опия и дифенгидрамина (или диазепама), в период купирования острых депривационных расстройств и в постабстинентный период демонстрируют более затяжные расстройства засыпания, несколько более высокий уровень тревоги и более высокую степень резистентности к фармакологическим эффектам применяющихся в лечебных схемах супрессоров ЦНС. Кроме того, как отмечено ранее, подобный тип аддиктивных расстройств рассматривается нами в качестве фактора риска развития острого психоза в период ОАС.

Очевидно, что отмеченные отличия связаны с тем, что при прекращении употребления привычных ПАВ у этих больных развивается двойной синдром отмены, обусловлен-

ный депривацией как опиоидов, так и веществ снотворного и анксиолитического действия.

Примечательно, что в целом психический облик этих больных не обнаруживает существенных отличий от психического облика пациентов, злоупотреблявших героином и другими опиоидами без одновременного введения транквилизаторов и снотворных средств. Отмеченные клинические особенности, таким образом, касаются лишь течения абстинентных и постабстинентных состояний, но не оказывают принципиального влияния на характер и общую тяжесть характерных для опиной наркомании пограничных психических расстройств.

Если злоупотребление алкоголем в стадии ремиссии опиной наркомании служит маркером как затяжных психопатологических состояний, так и неспецифических аддиктивных тенденций, то немедицинское употребление транквилизаторов и снотворных средств главным образом отражает персистенцию психических нарушений невротического спектра.

В отличие от алкогольных эксцессов злоупотребление транквилизаторами и снотворными средствами не влечет за собой развития рецидива опиоидной зависимости.

Тенденция к злоупотреблению лекарственными препаратами снотворно-седативной группы в периоде ремиссии наркомании ослабляется при адекватной психофармакотерапии постабстинентных и отдаленных пограничных психопатологических состояний.

Злоупотребление каннабиноидами

Препараты конопли (анаша и гашиш) относятся наряду с алкоголем к группе ПАВ, наиболее часто употребляемых больными опиной наркоманией в период, предшествующий формированию опиоидной зависимости. Более 90% лиц с опиоидной зависимостью употребляет каннабиноиды до начала злоупотребления опиоидами. В большинстве случаев речь идет об эпизодическом и лишь в некоторых случаях — о систематическом употреблении.

При успешном лечении частота злоупотребления препаратами конопли в периоде ремиссии опиной наркомании, по результатам наших наблюдений, уменьшается до 60 % [Сиволап Ю.П., 2004].

В основе вторичного злоупотребления каннабиноидами в ремиссии опиной наркомании лежат, как и при викарном злоупотреблении другими ПАВ, неспецифические аддиктивные тенденции.

Злоупотребление каннабиноидами способствует сохранению деформированного по аддиктивному типу мировоззрения больных наркоманией и нередко служит причиной рецидива опиоидной зависимости. Примечательно, что если вле-

чение к опиоидам при вторичном злоупотреблении алко-
лем возникает в постдетоксикационном периоде в связи с
тягостными проявлениями атипичного абстинентного синд-
рома, то при злоупотреблении препаратами конопли это вле-
чение возникает в состоянии наркотической интоксикации.

Необходимо отметить, что больные наркоманией, как пра-
вило, не считают каннабиноиды наркотиками и не придают
значения злоупотреблению ими.

Злоупотребление психостимуляторами амфетаминового ряда и кокаином

Предшествующее опиоидной зависимости, перемежающееся
и сопутствующее злоупотребление психостимуляторами и ко-
каином у больных опийной наркоманией встречается реже,
чем злоупотребление рассмотренными ранее ПАВ.

Необходимо отметить, что кокаин относится к числу отно-
сительно редких наркотиков в России (в отличие от США,
где частота его употребления превосходит частоту употребле-
ния героина). Это объясняется главным образом экономиче-
скими причинами: высокой стоимостью кокаина и недоста-
точным платежеспособным спросом на него.

Сравнительно невысокая частота вторичного злоупотреб-
ления психостимуляторами в клинике опийной наркомании
объясняется, по нашему мнению, тем, что лица, предпочита-
ющие психостимуляторы, и лица, предпочитающие опиоиды,
имеют различные преморбидные характеристики и представ-
ляют собой разные по сути категории пациентов наркологи-
ческой клиники. Исключением являются больные полинар-
команией, которые здесь не рассматриваются.

Сравнительно немногочисленные наблюдения злоупотреб-
ления психомоторными стимуляторами и кокаином в постаб-
стинентном периоде опиоидной зависимости главным образом
отмечаются у больных со злокачественным типом аддиктив-
ной деформации личности. Данный тип вторичных аддиктив-
ных расстройств маркирует, таким образом, неблагоприятное
течение наркомании.

4.8. Предполагаемые механизмы развития психических расстройств. Дуалистическая концепция патогенеза психопатологических проявлений опиоидной зависимости

Весьма важным является вопрос об основных факторах,
вызывающих характерные для больных опийной наркома-
нией личностные изменения.

Многолетний опыт наблюдения больных опийной нарко-
манией и клинико-психопатологический анализ выявляемых

у них расстройств позволяет нам предложить концепцию дуалистического механизма развития психопатологических проявлений опиоидной зависимости, основанного на взаимодействии двух основных факторов: фармакогенного и психогенного (неврогенного).

Фармакогенный фактор (фармакогенез), обуславливающий развитие психических расстройств, определяется систематическим употреблением опиоидов со свойственным этим веществам специфическим фармакологическим воздействием на ЦНС. Постепенное повышение толерантности к опиоидам (как основы физического компонента наркотической зависимости) приводит к возникновению выраженных и стойких нейрофизиологических сдвигов.

Приобретенные нейрофизиологические сдвиги в свою очередь определяют возникновение таких характерных для опиоидной наркомании клинических феноменов, как циклические колебания аффективного состояния, нарушения сна и изменения циклов сна и бодрствования, снижение порогов восприятия боли, вегетативные нарушения, расстройства пищевой функции и другие проявления опиоидной зависимости.

Психогенный фактор (психогенез, или неврогенез) тесно связан с фармакогенным фактором и обусловлен эссенциальной субъективной потребностью больных в регулярном употреблении опиоидов. В период сформированной опиоидной зависимости субъективная потребность в наркотике дополняется объективным (физиологическим) компонентом и приобретает витальный характер. На клиническом уровне эта потребность принимает форму патологического влечения к ПАВ [Рохлина М.А., 1999; Надеждин А.В., 2000; Иванец Н.Н., Винникова М.А., 2002].

Прогрессирующие невротические расстройства (в первую очередь фобия отмены и тревожно-ипохондрические состояния) лежат в основе постоянной охваченности больных переживаниями о своевременном употреблении наркотика и подчиненности всех видов деятельности задаче регулярной наркотизации. Потребность в наркотике, позволяющем в предельно сжатые сроки достичь психического состояния, обладающего свойством максимальной субъективной притягательности, является стержнем деформированной мотивационной иерархии у зависимых лиц. Наркотики (или — шире — ПАВ) занимают неподобающе высокое место в системе ценностей, что способствует формированию особого — аддиктивного — мировоззрения больных наркоманией.

Необходимость удовлетворения постоянной потребности в наркотиках приходит в неизбежное противоречие с требованиями семейного окружения больных и социума в целом. Противодействие употреблению ПАВ со стороны окружающих способствует усугублению нарушений поведения и стой-

ких изменений личности. Характерным проявлением психогенного механизма возникновения глубоких личностных сдвигов уже на ранних этапах употребления наркотиков является гипертрофированная лживость, имеющая функционально-адаптивное значение для зависимого от наркотиков индивида.

Дуалистический характер механизмов развития психических нарушений при опийной наркомании (взаимодействие факторов фармакогенеза и психогенеза) наглядно иллюстрируется нарушениями сна у больных, приобретающими максимальное клиническое выражение при отмене опиоидов. Очевидно, что расстройства сна при опийной наркомании обусловлены как высокой толерантностью к опиоидам (фармакогенный фактор), так и тяжестью невротических нарушений, а именно фобией отмены наркотика и невротическим ожиданием бессонницы (психогенный фактор).

Потребность в снотворных препаратах у больных наркоманией, как уже отмечалось в разделе 4.1, также в своей основе дуалистична и состоит из двух компонентов: объективного (проявление фармакогенного фактора, отражающего физическую зависимость от опиоидов) и субъективного (проявление психогенного фактора, отражающего психическую зависимость от наркотика, а также психогенные наслоения на физический компонент).

Дуалистический характер имеют и другие расстройства невротического спектра у больных опийной наркоманией. Например, тревога, представляя собой универсальный и обязательный симптом невротических расстройств, в период острой отмены опиоидов выступает, с одной стороны, в качестве прямого психопатологического проявления абстинентного синдрома, а с другой — отражает психогенные наслоения на абстинентную симптоматику.

Значительно меньшее значение, по нашему мнению, имеет фактор токсического влияния опиоидов на ЦНС (токсико-генез), который обычно рассматривается в числе первых в дискуссиях о природе изменений личности у лиц, злоупотребляющих ПАВ.

Многие исследователи склонны связывать развивающиеся при наркомании изменения личности с органическим поражением ЦНС, обусловленным хронической интоксикацией. Формированием своеобразного психоорганического дефекта объясняют психопатологические проявления «наркоманической личности» М.Л. Рохлина и А.А. Козлов (2000, 2001).

Формирование психоорганических расстройств у больных опийной наркоманией, связанное с систематическим злоупотреблением опиоидами, является очевидным фактом. Вместе с тем не вызывает сомнений то, что психоорганические расстройства у больных опийной наркоманией выраже-

ны в значительно меньшей степени, чем у лиц, злоупотребляющих кокаином или психомоторными стимуляторами амфетаминного ряда. Это касается даже тех случаев, когда злоупотребление ПАВ носит сочетанный характер (например, отмечается сочетанный прием опиоидов и препаратов снотворно-седативной группы). Кроме того, органическое поражение ЦНС при опиной наркомании развивается значительно медленнее, чем при злоупотреблении алкоголем.

В ходе собственного клинического обследования нами было констатировано наличие выраженных психоорганических изменений менее чем у 6 % больных опиной наркоманией, при этом тяжесть изменений личности по аддиктивному типу у них не превосходила соответствующего показателя у остальных пациентов [Сиволап Ю.П., 2003].

Значение психоорганического фактора как ведущего в генезе личностных изменений при опиной наркомании представляется небесспорным в связи со следующими соображениями.

1. Характерные и (в ряде случаев) крайне тяжелые личностные изменения развиваются у больных наркоманией уже на ранних стадиях формирования наркотической зависимости, когда ни дозы употреблявшихся ПАВ, ни частота их употребления не могут вызывать клинически значимых органических изменений мозга.

2. На отдаленных стадиях болезни, в период зрелой наркотической зависимости, несмотря на развитие и усугубление церебральных нарушений у больных, личностные расстройства не проявляют тенденции к заметному утяжелению в сравнении с ранними стадиями наркомании. Психопатологический профиль и тяжесть этих расстройств отличаются известной стабильностью и не обнаруживают прямой связи с продолжительностью болезни и величиной дозы употреблявшихся наркотиков.

3. В периоды стойкой ремиссии проявления аддиктивной деформации личности часто и в непродолжительные сроки претерпевают обратное развитие, в некоторых случаях практически *ad integrum*, несмотря на сохраняющиеся нейроорганические нарушения, проявляющиеся характерными психопатологическими, патопсихологическими и электроэнцефалографическими признаками.

Отсутствие четкой взаимосвязи между нейроорганическими (психоорганическими) и личностными изменениями иллюстрирует также тот факт, что в периоды ремиссии наркомании нарастание когнитивного дефицита у больных с проявлениями токсической энцефалопатии, выявляемого с помощью патопсихологических методик, происходит при неизменности или даже смягчении основной (личностной) психопатологической симптоматики.

Дополнительным подтверждением правомерности высказываемого нами тезиса об относительно малой выраженности органических церебральных нарушений при опиийной наркомании является доброкачественное течение острых делириев и отсутствие наблюдений абстинентных судорожных пароксизмов и исходов в энцефалопатию корсаковского типа, отмеченные в разделе 4.6.

Дуализм механизмов фармакогенеза и психогенеза позволяет сделать вывод, что психопатологические проявления опиоидной зависимости представляют собой феномен не столько органического (или психоорганического), сколько функционального (обратимого) порядка (при всей условности подразделения соматических, неврологических и психических расстройств на функциональные и органические).

На обратимость личностных изменений у больных наркоманией и функциональный характер их возникновения указывают и другие исследователи, в том числе А.В. Худяков (2001, 2002).

4.9. Постановка вопроса об особой психопатологии опиоидной зависимости. Предпочтительные типы психопатологического реагирования у больных опиийной наркоманией

Клинико-психопатологический и структурно-динамический анализ психических нарушений при опиийной наркомании требует постановки вопроса об их специфичности.

По мнению ряда исследователей, нейробиологические механизмы зависимости от любых ПАВ вне зависимости от химической принадлежности последних и типа их действия на ЦНС носят универсальный характер [Анохина И.П. и др., 2000; Анохина И.П., 2002].

Вместе с тем не только биологические исследования [Головко А.И. и др., 2003; Bushell T. et al., 2002; Koob G.F., 2003], но и клинические данные позволяют постулировать наличие несомненной специфичности психопатологических проявлений опиоидной зависимости.

По нашему мнению, особенности психотропного действия опиоидов, имманентные их фармакологическим свойствам, а именно седативные, противотревожные и снотворные эффекты, при хроническом злоупотреблении не могут не приводить к развитию невротических расстройств, достигающих максимального клинического выражения в период отмены наркотика.

Известно, что клинические проявления состояния отмены ПАВ в определенной мере представляют противоположность клиническим проявлениям состояния интоксикации этими веществами. Так, отмена стимуляторов ЦНС (амфетаминов и кокаина), особенно при их хроническом употреблении, со-

преобладают проявления психофизического угнетения. Систематическое употребление веществ с выраженными седативными, анксиолитическими и снотворными свойствами (а опиоиды, без сомнения, относятся к этой категории ПАВ) обязательно приводит к формированию психопатологических симптомов невротического круга. Обусловленные хроническим употреблением ПАВ невротические расстройства имеют тем более яркое клиническое проявление и тем более затяжной характер, чем более выраженными являются перечисленные выше свойства.

В отношении способности приводить к формированию невротических нарушений опиоиды обнаруживают сходство с другими субстанциями, обладающими свойствами супрессоров ЦНС, в первую очередь с производными бензодиазепина и алкоголем. Однако психические расстройства, возникающие в ходе злоупотребления опиоидами, лекарственными препаратами снотворно-седативного действия и алкоголем, имеют определенные особенности, что, видимо, обусловлено фармакодинамическими и фармакокинетическими различиями в действии этих веществ на ЦНС, а также выраженными отличиями в степени их наркогенности.

Анализ психопатологических особенностей психических нарушений у больных опиной наркоманией также не дает основания для выделения специфичных лишь для опиоидной зависимости, а тем более патогномичных для нее психопатологических феноменов. И психические расстройства непсихотических регистров, и острые психозы могут развиваться как в структуре иной аддиктивной патологии, так и в клинике неаддиктивных психических болезней.

Дисфорические состояния, безусловно, представляют собой наиболее распространенный и наименее специфичный тип аффективных нарушений при злоупотреблении любыми ПАВ. Это относится также к астеническим и вегетативным расстройствам.

Существуют универсальные проявления аддиктивной личности, отмечаемые при всех наркоманиях и токсикоманиях, а также при алкоголизме: стремление к удовольствию и связанная с этим систематическая актуализация патологических влечений, ослабление волевых процессов, лживость и т.д. Вместе с тем особое сочетание психопатологических синдромов, формирующихся в ходе злоупотребления опиоидами, их динамика и взаимоотношение свидетельствуют о специфическом для опиоидной зависимости типе психопатологии и о специфическом психическом облике больных опиной наркоманией.

Особый характер психопатологии опиоидной зависимости в первую очередь проявляется характерным профилем личностных изменений у больных. Специфичность личностных из-

менений у больных опийной наркоманией наглядно проявляется при их сравнении с лицами, страдающими кокаиновой зависимостью.

Различия между этими двумя категориями пациентов наркологической клиники в первую очередь проявляются следующими дифференциальными характеристиками.

1. У больных опийной наркоманией рано выявляются и быстро достигают апогея клинического развития тяжелые и затяжные невротические расстройства, оказывающие значительное влияние на характер формирующихся личностных сдвигов. Ничего похожего не отмечается при кокаиновой зависимости, хотя общие личностные изменения у лиц, злоупотребляющих кокаином, обычно выражены грубее и резче.

2. Наличие тяжелых невротических расстройств и тягостных алгических состояний, развивающихся при отмене опиоидов, значительно чаще побуждают больных опийной наркоманией к поиску врачебной помощи (даже при низком уровне критики к болезни), чем лиц с кокаиновой зависимостью.

3. Для больных опийной наркоманией нехарактерны, как уже указывалось ранее, грубые психоорганические изменения, констатируемые у лиц с кокаиновой зависимостью даже при небольшой длительности злоупотребления наркотиком.

Последний дифференциальный критерий представляется нам особенно важным. Отсутствие выраженных дефицитарных нарушений психоорганического типа у большинства больных опийной наркоманией позволяет наблюдать быстро прогрессирующие психопатологические проявления опиоидной зависимости в относительно «чистом», не искаженном влиянием церебротоксического фактора виде. Психопатологические феномены при опийной наркомании по сравнению с психическими расстройствами в клинике других заболеваний аддиктивного круга характеризуются максимальной степенью клинической завершенности и максимальной возможностью выделения причинно-следственных отношений с позиций «понимающей психологии» К. Jaspers (1913).

Несмотря на принадлежность опиоидов и алкоголя к общей категории супрессоров ЦНС, клинические проявления, психопатология, динамика синдрообразования при опийной наркомании и алкоголизме имеют выраженные различия.

Как указывалось в предыдущих разделах, злоупотребление опиоидами значительно реже, чем злоупотребление алкоголем, сопровождается развитием психоорганических нарушений. Вместе с тем у больных опийной наркоманией значительно более стремительными темпами развиваются тяжелые изменения личности, приобретающие в ряде случаев злокачественный характер уже в первые годы болезни, чего практически не наблюдается при алкоголизме (по крайней мере в европейской популяции).

Можно предположить, что в основе этих различий лежат три основных фактора:

- неидентичный характер нейрофизиологических изменений, связанных с развитием толерантности к опиоидам и алкоголю (т.е. физического компонента зависимости);
- выраженные отличия в степени наркогенности опиоидов и алкоголя (психического компонента зависимости);
- значительные отличия в токсичности опиоидов и алкоголя.

Если первые две составляющие носят (с некоторыми оговорками) более доброкачественный характер при алкоголизме, то третья составляющая — церебротоксическое действие ПАВ, напротив, значительно более доброкачественна при злоупотреблении опиоидами.

Наконец, нельзя не упомянуть о выраженных и необратимых изменениях физического и психического облика с формированием характерного *habitus* во многих случаях далеко зашедшего алкоголизма и практическое отсутствие выраженных и тем более необратимых изменений в облике больных опиной наркоманией даже в стажированных случаях болезни.

У больных опиной наркоманией в отличие от больных алкоголизмом не существует механизма прекращения массивного злоупотребления наркотиком вследствие токсических нарушений, подобного тому, который лежит в основе прекращения запоя при алкоголизме.

Степень желанности опиоидов значительно выше, чем алкоголя, и в меньшей мере подвержена колебаниям. Если больные алкоголизмом в период тягостного синдрома отмены алкоголя чувствуют неподдельное отвращение к спиртному, то отвращение к опиоидам у больных наркоманией в сходной ситуации в лучшем случае носит декларативный характер, а в худшем (что бывает значительно чаще) просто отсутствует.

Очевидно, что аналогичные дифференциальные ряды сравнительной психопатологической оценки могут быть представлены при сопоставлении пограничных состояний у больных опиной наркоманией и у лиц, злоупотребляющих каннабиноидами, бензодиазепинами, галлюциногенами и другими ПАВ, однако их приведение в контексте данного обсуждения было бы излишним. К тому же, по-видимому, нельзя не припомнить во внимание предположение, что у типичных контингентов лиц, зависимых от различных психоактивных субстанций, существуют, видимо и характерные преморбидные психические особенности, определяющие их аддиктивные предпочтения.

Анализ клинических особенностей и динамики психических расстройств делает правомерной постановку вопроса о существовании нажитого в ходе злоупотребления опиоидами

предпочтительного психопатологического реагирования у больных опийной наркоманией, представленного двумя основными типами реакций: психогенными и экзогенно-церебральными.

Основным проявлением особого *психогенного реагирования*, наиболее значимым для течения наркомании и определяющим его неблагоприятный прогноз, является универсальная аддиктивная реакция на фрустрирующее внешнее воздействие — актуализация влечения к опиоидам или альтернативным ПАВ. Это влечение, приводящее к продолжению или возобновлению наркотизации вопреки логике здорового индивида (однако в полном соответствии с логикой аддиктивной личности) возникает при любых неблагоприятных воздействиях, в том числе связанных с последствиями употребления наркотиков. Так, актуализацией непреодолимого влечения к наркотику больные опийной наркоманией реагируют на смерть товарища, обусловленную фатальной передозировкой героина, на известия о собственном инфицировании ВИЧ, выявлении вирусного гепатита и т.д. В основе этой универсальной психопатологической реакции лежат непереносимость дискомфорта, привычка к обретению чувственных удовольствий путем эксплуатации «системы вознаграждения» и остальные патологические характеристики, определяющие особый профиль аберрации личности при опийной наркомании.

Экзогенно-церебральные реакции у больных опийной наркоманией обусловлены недостаточно изученными, но при этом вполне очевидными нейрофизиологическими изменениями, вызванными хронической интоксикацией опиоидами. Если толерантность к опиоидам является переменной величиной (и при некоторых видах лечения устраняется в течение нескольких часов), то измененный характер экзогенно-церебрального реагирования у больных остается надолго, если не навсегда. Примерами измененного церебрального реагирования при опийной наркомании являются острые абстинентные психозы, особые лекарственные реакции, а также качественные и количественные проявления измененной реакции на алкоголь.

С достаточной степенью уверенности можно предполагать, что в основе двух охарактеризованных типов особого психопатологического реагирования лежат принципиально разные механизмы. Измененные экзогенно-церебральные (например, лекарственные) реакции можно рассматривать в качестве проявления определенных психоорганических изменений. В то же время особый тип реакций на психогенные раздражители отражает аддиктивную деформацию личности (феномен функционального порядка), и психоорганические нарушения, очевидно, не могут играть здесь сколько-нибудь значимой роли.

Данные клинические наблюдения опийной наркомании, а также стояния

Чем в...
льный в...
ческих с...
показате...
лезни.

В ро...
нии мо...
симптом

Главн...
ятного п...
психопат

- Вы...
- Сто...
- лен...
- тив...
- Си...
- ПА...
- ды...
- К чи...
- нарком

- Пр...
- нка...
- бол...
- пра...
- туа...
- Пр...
- ти...
- хо...
- Б...
- ст...
- И...
- нь...
- ни...

П...
ра я...

¹ Во...
ний опи...

4.10. Прогностическое значение отдельных психопатологических феноменов и внеболезненных факторов

Данные многочисленных исследований, а также собственные клинические наблюдения позволяют считать, что прогноз опийной наркомании во многом определяется психопатологическими особенностями и динамикой психических нарушений, а также соотношением между психопатологическими состояниями с высокой и низкой курабельностью.

Чем выше в общей структуре психических нарушений удельный вес затяжных и фармакорезистентных психопатологических состояний¹, тем ниже количественные и качественные показатели ремиссии и тем менее благоприятен прогноз болезни.

В роли маркеров различных вариантов течения наркомании могут выступать как отдельные психопатологические симптомы и синдромы, так и типы личности больных.

Главными психопатологическими критериями неблагоприятного прогноза опийной наркомании являются следующие психопатологические феномены.

- Выраженные преморбидные личностные девиации.
- Стойкие ипохондрические состояния и крайние проявления специфической деформации личности по аддиктивному типу.
- Сильные тенденции к злоупотреблению неопиоидными ПАВ (вторичным аддиктивным расстройствам) в периоды воздержания от употребления опиоидов.

К числу критериев относительно благоприятного прогноза наркомании относятся следующие признаки.

- Преморбидные характерологические особенности анамнестического типа с развитием стойких опасений рецидива болезни в постабстинентном периоде и поведением, направленным на избегание провоцирующих рецидив ситуаций.
- Преобладание аффективных расстройств, близких к истинным депрессиям, в структуре постабстинентных психопатологических состояний.
- Быстрая редукция постабстинентных психических расстройств.
- Интактный характер основных преморбидных личностных характеристик даже в стажированных случаях болезни.

Примером прогностического действия последнего фактора являются случаи развития болезни у зрелых индивидов,

¹ Вопросы фармакорезистентности психопатологических проявлений опиоидной зависимости подробно рассматриваются в главе 8.

структура личности которых не подвергается значительным изменениям даже при продолжительном злоупотреблении опиоидами. В числе прочих особенностей эти случаи характеризуются отсутствием сколько-нибудь значительного размыывания нравственных ориентиров и отсутствием деликвентных тенденций даже в период наиболее тяжелых (синдром отмены и постабстинентный период) проявлений болезни. Отмеченные особенности, свидетельствующие об устойчивости ядра личности, должны, по-видимому, в первую очередь рассматриваться в качестве маркеров благоприятного прогноза, однако клиническая практика показывает, что и они, безусловно, не абсолютны.

Несмотря на существование относительно благоприятных наблюдений течения и исходов опиоидной зависимости, следует признать, что в целом указанное заболевание характеризуется тенденцией к злокачественному течению и неблагоприятным магистральным прогнозом. Подтверждением этого являются низкие показатели частоты и продолжительности ремиссии у лиц с опиоидной зависимостью во всех странах вне зависимости от моделей употребления наркотиков, этнокультуральных особенностей зависимых от опиоидов лиц и применяемых методов лечения.

Очевидно, что в основе низкой курабельности опиоидной зависимости лежат грубые мотивационные изменения, резистентные к лекарственной терапии. Память о наркотике и производимом им эффекте наслаждения обуславливает постоянное стремление больных к воспроизведению желанных состояний. Это стремление выражено тем сильнее, чем более тяжелым является психический (или психофизический) дискомфорт, переживаемый зависимым индивидом. Предельная и в большинстве случаев не уменьшаемая никакими противояниями «беспроблемности» и наслаждения формирует постоянную субъективную потребность в опиоидах, что на клиническом уровне проявляется систематической актуализацией патологического влечения к наркотику.

Развившаяся на основе систематического злоупотребления опиоидами грубая аберрация личности есть не что иное, как нажитая психическая конституция (или приобретенная диспозиция в понимании К. Jaspers, 1913), которая в относительно благоприятных случаях может претерпевать определенное обратное развитие, а при злокачественном течении болезни уже никогда не исчезает.

В связи с нажитой аддиктивной психической конституцией (даже при значительном восстановлении доболезненной структуры личности в наиболее благоприятных случаях) больные опиоидной наркоманией остаются под угрозой рецидива в течение всей жизни, несмотря на значительную продолжительность ремиссии.

По
ние д
и этно
Оче
тости
худши
щейся
гноза
По
различ

осле
теле
амер
стри
мос
лее
име
вен
Rob
Д

сопу
носк
грам
et al

К ч
оценка
с опио
По
щим в
течени
ятнее,

Для
рактер
для му

В ка
вов у з
ской п
et al., 1

На
нарком
также
feld и с
щин, п
нии. А
чаще у
демонс
ния) в
тельнос

Помимо психопатологических феноменов, большое значение для прогноза болезни имеют социально-демографические и этнокультуральные факторы.

Очевидно, что лица с низким уровнем образования и занятости, а также представители социальных низов располагают худшими возможностями для социальной адаптации, являющейся одним из условий относительно благоприятного прогноза заболеваний аддиктивного круга.

Показатели течения и прогноза наркомании существенно различаются в различных этнических группах.

В США наиболее высокая частота неблагоприятного и осложненного течения наркомании отмечается у представителей негроидной расы. Афроамериканцы чаще, чем латиноамериканцы и представители белого населения США, демонстрируют высокопрогредиентное течение героиновой зависимости и полинаркоманические тенденции, обнаруживают более высокую частоту коморбидных психических расстройств, имеют худшие показатели занятости и более высокий уровень криминальной активности [Bickel W.K., Rizutto P., 1991; Roberts A., 2000; Boyd S.J. et al., 2004].

Для афроамериканцев характерны более высокая частота сопутствующих наркомании инфекционных заболеваний, относительно низкие показатели вовлечения в лечебные программы и удержания в них [Johnson R.A. et al., 2002; Boyd S.J. et al., 2004].

К числу дискуссионных вопросов наркологии относится оценка прогностического значения гендерного фактора у лиц с опиоидной зависимостью.

По данным многочисленных исследований, соответствующим в данном вопросе нашим собственным наблюдениям, течение и прогноз наркомании у женщин в целом благоприятнее, чем у мужчин.

Для женщин, страдающих героиновой зависимостью, характерен более активный поиск медицинской помощи, чем для мужчин [Boyd S.J. et al., 2004].

В качестве значимых предикторов возникновения рецидивов у злоупотребляющих ПАВ в США рассматриваются мужской пол и принадлежность к африканской расе [Festinger D.S. et al., 1995; Hartz D.T. et al., 1995; Grella C.E., Joshi V., 1999].

На худшие показатели эффективности программ лечения наркомании у мужчин в сравнении с женщинами указывают также результаты исследования, проведенного R.S. Schottenfeld и соавт. (1998) на основе наблюдения 80 мужчин и 37 женщин, проходивших лечение по поводу героиновой наркомании. Авторы сообщают, что в целом больные мужского пола чаще употребляют «уличные» наркотики во время лечения, демонстрируют более низкие показатели ретенции (удержания) в лечебных программах и меньшую среднюю продолжительность воздержания от приема наркотиков.

Несмотря на относительно более благоприятные показатели течения наркомании в целом, страдающие опиоидной зависимостью женщины демонстрируют худшие показатели социальной и семейной адаптации и более тяжелые пограничные психические нарушения, в частности более выраженные и затяжные аффективные расстройства [Bickel W.K., Rizutto P., 1991]. Это указывает на худшие адаптивные возможности у женщин, злоупотребляющих опиоидами, по сравнению с мужчинами.

Примечательны указания на различия между мужчинами и женщинами не только в течении и прогнозе наркотической зависимости, но и в легкости ее формирования. Отмечено, что вне зависимости от возраста мужчины вовлекаются в злоупотребление ПАВ значительно легче, чем женщины, и у них быстрее формируется зависимость от наркотиков [Van Etten M.L. et al., 1999; Passos S.R., Camacho L.A., 2001]. Мужчины, особенно молодого возраста, чаще женщин совершают правонарушения, злоупотребляют алкоголем в периоде ремиссии наркомании и обнаруживают полинаркоманические тенденции [Bickel W.K., Rizutto P., 1991; Hansen S.S., 1997].

Результаты зарубежных исследований и наши собственные наблюдения не согласуются с данными М.Л. Рохлиной и С.О. Мохначева (2001), указывающими на более высокую прогрессивность и относительно неблагоприятные течение и прогноз опийной наркомании у женщин в сравнении с мужчинами. Возможно, причиной этих расхождений служат различия контингентов больных, наблюдавшихся нами и другими исследователями.

Глава 5

ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ И СИСТЕМ У ЛИЦ, ЗЛУПОТРЕБЛЯЮЩИХ ОПИОИДАМИ

Систематическое злоупотребление опиоидами и другими ПАВ при наркомании приводит к развитию множественного поражения органов и систем. Можно предположить, что в основе этого поражения лежат следующие основные факторы.

1. Прямое токсическое влияние ПАВ и примесей к «уличным» наркотикам.

2. Иммунные нарушения (снижение иммунитета и аутоиммунные реакции).

3. Нестерильное парентеральное введение наркотиков, способствующее проникновению микроорганизмов во внутреннюю среду организма.

4. Метаболические нарушения и опосредованные реакции.

Фактор нестерильных инъекций является универсальным для парентерального введения любых ПАВ вне зависимости от их фармакологических, токсикологических и наркотических свойств, служит главной причиной возникновения сопутствующих наркомании инфекционных болезней и обуславливает принятое во многих странах понятие *потребителей инъекционных наркотиков* — ПИН (injection drug users — IDUs).

Кроме перечисленных факторов, определенное значение в поражении органов и систем (хотя и не столь существенное, как при алкоголизме) имеет алиментарный фактор, обусловленный нарушениями питания, усвоения и метаболизма питательных веществ.

Последствия хронической интоксикации могут быть разделены на следующие основные категории.

1. Инфекционные и венерические заболевания.
2. Поражение внутренних органов.
3. Поражение ЦНС и периферических нервов.

Необходимо отметить, что наши собственные клинические наблюдения и данные других отечественных авторов свидетельствуют об умеренной и средней соматоневрологической отягощенности опийной наркомании [Гехт А.Б. и др., 2003; Дмитриева Т.Б. и др., 2003; Сиволап Ю.П., 2004]. В то же время результаты зарубежных исследований свидетельствуют о значительно более высокой частоте, а также тяжести поражения ЦНС и заболеваний внутренних органов у лиц, страдающих опиоидной зависимостью.

Сопоставимые эпидемиологические показатели в популяции больных наркоманией в России и западных странах распространяются лишь на основные инфекционные заболевания, характерные для ПИН, — вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекцию.

По нашему мнению, выраженные расхождения отечественных и зарубежных данных о степени соматоневрологического отягощения опиоидной зависимости объясняются (в числе прочих причин) значительными различиями среднего возраста больных наркоманией в России и западных странах.

В то время как в США, Канаде и западноевропейских странах средний возраст больных близок к 40 годам [Amass L. et al., 1996; Manekeller S. et al., 2004; Sherman S.G. et al., 2004], в России и сопредельных государствах этот показатель примерно вдвое ниже. Относительно молодым возрастом и небольшой средней величиной продолжительности злоупотребления опиоидами объясняются относительно невысокие показатели (по сравнению с США и странами Европы) висцерального и неврологического отягощения опийной наркомании в российской популяции больных. Кроме того, можно предположить, что определенную роль в степени соматонев-

рологического отягощения опиной наркомании играет показатель выживаемости больных.

Очевидно также, что спектр и тяжесть сопутствующих опиоидной зависимости висцеральных и церебральных расстройств в той или иной степени зависят от применения программ заместительной терапии, причем последняя может играть в этом процессе двоякую роль. С одной стороны, устранение (пусть даже и частичное) фактора нестерильного парентерального употребления запрещенных наркотиков уменьшает инфекционную заболеваемость больных наркоманией, с другой — метадоновые программы и аналогичные им подходы повышают выживаемость злоупотребляющих опиоидами лиц, а также в ряде случаев способствуют своего рода консервации опиоидной зависимости, что служит причиной увеличения общей продолжительности злоупотребления ПАВ и, следовательно, накопления висцеральных и неврологических расстройств.

5.1. Инфекционные и венерические болезни

Снижение иммунитета у больных опиной наркоманией объясняется многими причинами, не последнюю роль среди которых играет прямое иммуносупрессивное влияние опиоидов.

Иммуносупрессивные эффекты наркотиков известны более 100 лет. Так, уже в конце XIX в. морфин использовали в опытах на лабораторных животных для подавления клеточного иммунитета.

Острая и хроническая опиоидная интоксикация способствует угнетению многих гуморальных и клеточных иммунных реакций, включая выработку антител, активность естественных киллеров, пролиферацию Т-лимфоцитов, экспрессию цитокинов, выработку интерферона и фагоцитарную активность. Экспериментальное введение опиоидов *in vivo* стимулирует процессы, вызывающие уничтожение иммунокомпетентных клеток [Chang K.J., 1984; Novick D.M. et al., 1989; Vallejo R. et al., 2004].

Наряду с иммуносупрессивным и иммуноцитолитическим действием опиоиды могут проявлять и свойства клеточных протекторов. При введении морфина в культуры лимфоцитов, зараженные вирусом иммунодефицита обезьян, отмечено уменьшение клеточного апоптоза, лизиса лимфоцитов и продолжение репликации вируса [Suzuki S. et al., 2003].

Введение лабораторным животным некоторых ПАВ, в том числе героина, вызывает патологические изменения в нейронах, регулирующих иммунные реакции [Friedman H., Eisenstein T.K., 2004]. Опиоиды ведут себя подобно цитокинам и

воздействуют на иммунитет через центральные и периферические опиоидные рецепторы, вызывая каскад нейрохимических реакций, предположительно локализованных в нейронах гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси и вегетативной нервной системы [Vallejo R. et al., 2004].

Доказано дозозависимое снижение иммунитета, обусловленное продолжительным употреблением метадона, у реципиентов метадоновых программ [Alonzo N.C., Bayer B.M., 2002].

Приведенные данные, а также результаты многих других исследований позволяют утверждать, что снижение иммунитета при злоупотреблении опиоидами в известной степени определяется их прямым нейротропным влиянием. Более того, недостаточно изученную, но несомненную роль в иммунных реакциях играет взаимодействие идентифицированных в последние годы опиоидных рецепторов иммунокомпетентных клеток с их эндогенными и экзогенными лигандами [Vallejo R. et al., 2004].

Как отмечалось в главе 3, кратковременное, но нередко весьма значительное неспецифическое снижение иммунитета возникает и при отмене опиоидов у зависимых лиц, что обуславливает высокую подверженность больных опиоидной наркоманией инфекционным и воспалительным заболеваниям в период ОАС и постабстинентный период.

Полученные нами клинические данные соответствуют результатам лабораторных исследований. Так, в экспериментах на животных продемонстрирована связь между синдромом отмены морфина и изменением реакций спленоцитов и макрофагов на действие бактериальных липополисахаридов (ЛПС) [Friedman H., Eisenstein T.K., 2004].

Влияние опиоидов на состояние иммунной защиты имеет неоднозначный характер и зависит от их происхождения: экзогенные вещества снижают активность иммунных реакций, тогда как эндогенные опиоидные пептиды способны ее повышать [Weber R.J. et al., 1991].

С точки зрения медико-социальных последствий, продолжительности и качества жизни больных опиоидной наркоманией наиболее значимыми из всех инфекционных болезней для них являются вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция.

Распространенность инфекционных болезней в среде больных наркоманией во многом определяется влиянием этнокультуральных и социальных факторов.

В США наиболее неблагоприятные эпидемиологические показатели в отношении ВИЧ-инфекции отмечены в афроамериканской субпопуляции потребителей наркотиков, что объясняется низким уровнем вовлечения и удержания больных в лечебных и профилактических программах, в частности в программах антиретровирусной терапии [Johnson R.A. et al., 2002; Boyd S.J. et al., 2004].

Афроамериканским ПИН свойственны и другие сравнительно неблагоприятные показатели тяжести и течения опиоидной зависимости и сопутствующих ей психопатологических феноменов, что было отмечено в главе 4.

Распространенность отдельных инфекционных болезней неодинакова в разных возрастных группах больных наркоманией. По данным Р. Рисоло и соавт. (2002), исследовавших проблему вирусных инфекций у реципиентов метадоновых программ, максимальная распространенность вирусного гепатита С (92 %) отмечается у пациентов 45-49 лет, а ВИЧ-инфекции (45 %) — у больных 35-39 лет.

В связи с выраженными различиями в показателях среднего возраста ПИН в России и западных странах приведенные данные не могут экстраполироваться на российскую популяцию больных наркоманией, однако дают представление о некоторых эпидемиологических закономерностях.

Некоторые исследования [Gyarmathy V.A. et al., 2002; Matos T.D. et al., 2004; Thorpe L.E. et al., 2004], а также наши собственные клинические данные показывают, что у лиц, систематически злоупотребляющих опиоидами, но никогда не вводивших наркотик инъекционным путем, реже, чем у ПИН, но все же выявляются антитела к вирусам HBV, HCV и HIV-1. Предполагается, что основным путем вирусной трансмиссии у этой категории больных является незащищенный секс [Gyarmathy V.A. et al., 2002].

Вирусные гепатиты

Вирусные гепатиты относятся к числу наиболее распространенных (более 95 %) заболеваний в среде ПИН и во многом определяют общее состояние соматического здоровья и показатели выживаемости больных наркоманией.

По некоторым данным, у 10-15 % лиц, коинфицированных ВИЧ и вирусами гепатита (HCV или HBV), обнаруживаются признаки цирроза печени.

Вирусный гепатит С (ВГС) является наиболее распространенным инфекционным заболеванием у ПИН, в том числе у больных опиоидной наркоманией [Волчкова Е.В. и др., 2002; Bassani S. et al., 2004]. Серопозитивный ВГС диагностируется у 65-85 % лиц, злоупотребляющих опиоидами [Мишнаевский А.Л., 2001; Berson A. et al., 2001; Quaglio G.L. et al., 2003], причем частота его выявления коррелирует с продолжительностью злоупотребления ПАВ [Мишнаевский А.Л., 2001].

Тяжесть медико-социальной проблемы ВГС определяется высокой частотой хронизации гепатоцеллюлярного поражения и нередким исходом в цирроз печени. Своевременная диагностика ВГС существенно затруднена из-за преобладания стертых (безжелтушных) и субклинических форм болез-

ни, и обнаружение маркеров гепатита обычно является случайной лабораторной находкой.

Вирусный гепатит В (ВГВ) занимает второе место по частоте распространения у больных наркоманией среди всех форм поражения печени. В России заболеваемость острыми формами ВГВ за последние 20 лет увеличилась на 219 %. Во многих российских городах отмечен рост заболеваемости ВГВ среди подростков, что в первую очередь (наряду с ранним началом половой жизни и сменой партнеров) связано с парентеральным употреблением наркотиков [Волчкова Е.В. и др., 2002].

В то же время распространенность ВГВ в популяции больных наркоманией в европейских странах существенно снизилась благодаря активному превентивному вакцинированию [Lugoboni F. et al., 2004].

Как и гепатит С, ВГВ склонен к хронизации и исходу в цирроз печени. Кроме того, показана связь между данной формой вирусного гепатита и гепатокарциномой: до 80 % случаев рака печени развивается вследствие ВГВ.

Наряду с ВГС и ВГВ у больных наркоманией, как и в общей популяции, выявляются другие формы вирусных гепатитов. К их числу относится вирусный гепатит D, не существующий в виде самостоятельного заболевания, а развивающийся в ассоциации с ВГВ (размножение вируса гепатита D нуждается в репликации HBV) в порядке коинфекции или суперинфекции. Распространенность гепатита D в среде больных наркоманией значительно превышает популяционные показатели. Поражение печени нередко вызывается вирусами так называемой герпетической группы. Предметом дискуссий является связь между поражением печени и вирусами гепатита G и TTV.

Для большинства больных опийной наркоманией характерно вирусное поражение печени смешанной этиологии: HBV + HCV, реже HBV + HCV + HDV [Мишнаевский А.Л., 2001; Волчкова Е.В. и др., 2002; Шахмарданов М.З., Надеждин А.В., 2002].

В большинстве случаев пациенты поступают в наркологическую клинику с ранее перенесенными и в связи с преобладанием стертых форм болезни не диагностированными вирусными гепатитами. В относительно немногочисленных случаях, когда больные поступают в клинику в острой фазе гепатита, его симптомы маскируются проявлениями абстинентного состояния. В связи с этими обстоятельствами особое значение в своевременном распознавании вирусных гепатитов имеет серологическая диагностика.

В соответствии с мультивариантностью взаимодействия HBV и HCV у больных опийной наркоманией встречаются следующие наиболее распространенные варианты лабораторных данных [Волчкова Е.В. и др., 2002].

1. Отсутствие серологических маркеров персистенции вирусов (как правило, в случаях с небольшой продолжительностью употребления наркотиков).

2. Выявление HBsAg при отсутствии anti-HCV.

3. Наличие HBsAg и anti-HCV.

4. Выявление anti-HCV.

Из приведенного перечня становится понятно, что больным опийной наркоманией, поступающим на лечение, необходимо в первую очередь проводить скрининговое исследование на HBsAg и anti-HCV.

При полном отсутствии в сыворотке крови больных наркоманией маркеров ВГВ и ВГС рекомендуется дополнительный поиск anti-HBs и anti-HBc.

Если в ходе первичного скрининга выявлен HBsAg при отсутствии HCV, необходимо выяснение степени активности процесса на основании клинико-лабораторных данных: сывороточного уровня трансаминаз, билирубина и альбумина, маркеров активной репликации anti-HBc-IgM и HBeAg. Если позволяют возможности, желателен поиск HBV-ДНК и anti-HDV-IgM.

Если у больных выявлены HBsAg и anti-HCV, важно установить, какой из возбудителей определяет поражение печени в период пребывания пациента в наркологической клинике. Как правило, у данной категории больных на фоне персистенции HCV-РНК отсутствует геном HBV и не обнаруживается HBeAg. Болезнь, таким образом, клинически развивается в соответствии с закономерностями моноинфекции HCV (одновременная репликация HCV и HBV относится к единичным наблюдениям).

Современные исследования показывают, что при смешанном вирусном поражении печени возможно взаимное подавление репликации возбудителей, функциональные лабораторные пробы зачастую лишь умеренно повышены. В то же время морфологическое исследование указывает на быстрое развитие фиброза и формирование цирроза печени у этой категории больных.

У пациентов со смешанным типом вирусного поражения печени (т.е. по сути у большинства больных наркоманией) отмечается высокая чувствительность к гепатотоксическим эффектам психотропных лекарственных средств и склонность к спонтанному обострению хронического гепатита, несмотря на клинико-лабораторную картину мнимого благополучия.

Выявление anti-HCV (при отсутствии антител к HBV) требует обязательного уточнения, признаком какого — перенесенного или текущего — инфекционного процесса они являются. Для этого необходимо исследование HCV-РНК и определение генотипа вируса, что позволяет судить о прогнозе болезни и в дальнейшем проследить случаи реинфицирования.

При получении серологических маркеров текущей HCV-инфекции (anti-HCV-IgM и HCV-РНК) даже нормальные биохимические показатели состояния печени не должны вводить врача в заблуждение и дезориентировать в тактике веде-

ния больного, так как выраженное иммуносупрессивное действие ПАВ, особенно наркотиков опиоидного ряда, может подавлять не только клинические, но и лабораторные проявления вирусного гепатита. Состояние пациентов указанной категории даже при нормальных биохимических показателях должно расцениваться как субкомпенсированное и представляющее показания к активной гепатотропной терапии с обязательным учетом риска декомпенсации функции печени.

Немногочисленные наблюдения позволяют допускать возможность спонтанного исчезновения HCV, но такие случаи нуждаются в длительном мониторинге.

Высокая распространенность вирусных гепатитов у ПИН служит главной причиной легкости возникновения и быстрого нарастания тяжести вторичных гепатоцеллюлярных поражений, в том числе обусловленных викарным злоупотреблением алкоголем в период ремиссии наркомании.

ВИЧ-инфекция

Средние показатели распространенности ВИЧ-инфекции среди ПИН в разных популяциях больных и по разным оценкам составляют 20—35 % [Должанская Н.А., Бузина Т.С., 2002; Шахмарданов М.З., Надеждин А.В., 2002; Sanchez-Carbonell X., Vilaregut A., 2001; Celentano D.D., 2003; Bassani S. et al., 2004; Puigdollers E. et al., 2004].

В общей структуре смертности больных наркоманией смертность в связи с ВИЧ-инфекцией достигает 32 %, приближаясь к показателю летальной передозировки опиоидов (37 %) [Quaglio G. et al., 2001].

Наряду с нестерильным парентеральным введением ПАВ значимым фактором, способствующим распространению ВИЧ-инфекции среди злоупотребляющих наркотиками и в общей популяции, является проституция женщин, больных наркоманией [Yahne C.E. et al., 2002; Spittal P.M. et al., 2003; Berg K.M. et al., 2004]. Немалую роль в распространении ВИЧ-инфекции играют злоупотребляющие ПАВ гомосексуалисты [Winger G. et al., 1992; Friedman S.R. et al., 2003].

Опиоидная зависимость и ВИЧ-инфекция оказывают взаимное утяжеляющее влияние друг на друга: злоупотребление ПАВ приводит к осложнению течения и ухудшению прогноза ВИЧ-инфекции, а неврологические расстройства и психопатологические последствия ВИЧ-инфекции способствуют усугублению аддиктивных расстройств.

Злоупотребление ПАВ способствует увеличению частоты и тяжести церебральных проявлений инфекционного процесса [El Hage N. et al., 2005]. В связи с этим неврологические нарушения у злоупотребляющих героином ВИЧ-инфицированных лиц развиваются быстрее, чем у абстинентов [Nath A. et al., 2002].

Повреждающим действием HIV-1 на нервную ткань и снижением иммунитета объясняется развитие таких форм неврологического поражения ЦНС у больных наркоманией, как инсульт, периферическая невропатия, вакуолярная миелопатия, оппортунистические нейроинфекции и первичная ВИЧ-энцефалопатия.

Ускоренное развитие неврологических проявлений ВИЧ-инфекции объясняется непосредственным влиянием опиоидов на патогенез ВИЧ-поражения ЦНС в связи с прямым иммуномодулирующим действием и модулированием реакций нервной ткани на воздействие вируса [Khurdayan V.K. et al., 2004; El Hage N. et al., 2005].

В экспериментальных исследованиях показано изменение функций астроцитов в культурах нейроглиальных клеток мышей под действием морфина и одного из видов ВИЧ-белков — токсичного вирусного протеина HIV-1 Tat. Астроциты проявляют функциональную связь с μ -рецепторами и могут служить мишенью повреждающего действия экзогенных опиоидов. Синергическое действие морфина и HIV-1 Tat приводит к повышению внутриклеточного содержания ионов Ca^{2+} , высвобождению хемокинов и интерлейкина-6, повышению активности моноцитов и макрофагов, что способствует повышению уязвимости ткани мозга к повреждающему действию вируса. Синергическое повреждающее действие опиоидов и HIV-1 Tat влечет за собой повреждение striatum, глиоз и нарушения двигательной функции.

Существуют указания на повышенную уязвимость дофаминергических нейронов при совокупном нейротоксическом действии компонентов HIV-1 и опиоидов [Nath A. et al., 2002; Khurdayan V.K. et al., 2004].

Предполагается также, что нейродегенеративные нарушения у ВИЧ-инфицированных потребителей ПИН связаны с активизацией процессов запрограммированной смерти нейронов и цитотоксические реакции возникают при стимулирующем действии экзогенных опиоидов на μ -рецепторы [Khurdayan V.K. et al., 2004]. Поскольку астроциты участвуют в работе гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и модулируют передачу процессов возбуждения в ЦНС, их повреждение в результате совокупного действия опиоидов и ВИЧ-белков приводит к различным проявлениям нарушения центральной регуляции и повышению проницаемости ГЭБ [El Hage N. et al., 2005]. Можно предположить, что повышение проницаемости ГЭБ у ВИЧ-инфицированных лиц, злоупотребляющих ПАВ, влечет за собой увеличение риска ускоренного развития токсической энцефалопатии.

Примечательно, что в ходе эксперимента процитированными авторами было показано предупреждение повреждающего действия морфина и HIV-1 Tat в тех случаях, когда в клеточные культуры вводился антагонист опиоидных рецепторов β -фуналтрексамин. Это позволяет высказать предположение, что используемые в клинической практике опиоид-

ные анта
роль ней
употребл

Опиоид
тивизации
давлению
но снижен
частности
РНК у ВИ
употреблен
2003].

Опио
осущест
при пов
скими м
приводи
визации
ми по с
ных ми
и процес
и разн
тивирус
В свою
русных
тантов
сти ВИ
пии. Пр
ве ускор
инфекци

Злоупот
шает риск
оппортуни
[Morrow B
Eisenstein
Не мен
ется тубер
шенного
общей по
ребральн
нингит, б
burg E. et

Серьез
ляет суще
ний у бол
цией. Уху
дит как в
связи с вт
ленными

ные антагонисты, в первую очередь налтрексон, могут играть роль нейропротекторов для ВИЧ-инфицированных лиц, злоупотребляющих опиоидами.

Опиоиды способствуют усилению репликации HIV-1 и активизации ВИЧ-инфекции в первую очередь благодаря подавлению синтеза хемокинов [Vallejo R. et al., 2004]. Отмечено снижение эффективности антиретровирусной терапии, в частности недостаточное подавление активности вирусной РНК у ВИЧ-инфицированных лиц при возобновлении злоупотребления наркотиками и алкоголем [Palepu A. et al., 2003].

Опиоиды *in vivo* и *in vitro* подавляют процессы репарации, осуществляемые с участием периферических лимфоцитов, при повреждении ДНК, вызванном физическими и химическими мутагенами. Подавление репарационных процессов приводит к нарастанию генетических повреждений и активизации обмена между вирусом и клеткой хозяина близкими по структуре хроматидами с образованием внутриклеточных микроядер, увеличению скорости клеточных мутаций и процессов апоптоза. Одновременно с этим ускоряется рост и размножение HIV-1, равно как и других родственных лентивирусов, в частности вируса иммунодефицита обезьян. В свою очередь мутация HIV-1 с изменением активности вирусных транскриптазы и протеазы, накоплением вирусов-мутантов приводит к прогрессивному повышению резистентности ВИЧ-инфицированных лиц к антиретровирусной терапии. Предполагается, что описанные процессы лежат в основе ускоренного развития неврологических осложнений ВИЧ-инфекции [Madden J.J. et al., 2002].

Злоупотребление ПАВ у ВИЧ-инфицированных лиц повышает риск развития герпеса, возвратной пневмонии, а также оппортунистических бактериальных и вирусных инфекций [Morrow R. et al., 1983; Leclech C. et al., 1997; Friedman H., Eisenstein T.K., 2004; Thorpe L.E. et al., 2004].

Не менее чем у 10 % ВИЧ-инфицированных лиц выявляется туберкулез, и ПИН среди них формируют группу повышенного риска. У ВИЧ-инфицированных лиц чаще, чем в общей популяции, развиваются внелегочные (в том числе церебральные) формы туберкулеза, включая туберкулезный менингит, болезнь Потта, туберкулезный абсцесс мозга [Bishburg E. et al., 1986; Havlir D.V., Barnes P.F., 1999].

Серьезную проблему для клинической практики представляет существенное нарастание тяжести психических нарушений у больных опиной наркоманией в связи с ВИЧ-инфекцией. Ухудшение психического состояния больных происходит как вследствие первичной ВИЧ-энцефалопатии, так и в связи с вторичными психогенными расстройствами, обусловленными реакцией на выявление фатального заболевания.

Аддиктивная деформация личности у больных опийной наркоманией формирует почву для особых типов предпочтительного психопатологического реагирования, описанных в главе 4. В соответствии с особенностями реакции на стресс у лиц с опиоидной зависимостью выявление опасного заболевания, существенно сокращающего продолжительность жизни, часто приводит не к развитию ремиссии наркомании, а к утяжелению аддиктивных расстройств.

Сифилис

Распространенность венерических заболеваний у лиц, злоупотребляющих опиоидами, превышает популяционные показатели. Сифилис диагностируется примерно у 1 %, гонорея — у 3 %, хламидиоз — у 5 % больных героиновой наркоманией [Friedman S.R. et al., 2003]. Более неблагоприятные по сравнению с популяционными эпидемиологические показатели распространенности венерических заболеваний в первую очередь объясняются характерным для среды больных наркоманией незащищенным сексом с частой сменой половых партнеров и частым занятием проституцией женщин, употребляющих наркотики.

Сифилис и ВИЧ-инфекция как в общей популяции, так и в среде больных наркоманией нередко сопутствуют друг другу. Клинические проявления сифилиса нередко маскируются симптомами ВИЧ-инфекции, что существенно затрудняет диагностику (особенно при серонегативных формах сифилиса). Такие проявления нейросифилиса, как сифилитический менингит, менингovasкулярный сифилис или парезы конечностей, могут не отличаться от неврологических последствий ВИЧ-инфекции [Lukehart S.A. et al.; цит. по J.C.M. Brust, 2004].

Сифилис, как и многие другие инфекционные и венерические болезни, часто остается нераспознанным у больных опийной наркоманией в связи с низким уровнем их обращаемости за лечебной помощью.

Туберкулез

Распространенность туберкулеза в среде больных наркоманией по ряду причин (нестерильное парентеральное введение наркотиков, снижение иммунитета и подверженность инфекционным болезням, нередкая принадлежность к низшим социальным слоям) значительно превышает популяционные показатели. В связи с этим обследование и лечение злоупотребляющих ПАВ лиц должны проводиться с учетом «фтизиатрической настороженности».

В США в среде больных наркоманией распространенность туберкулеза близка к 15 %, а туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией — к 11 % [Lopez J. et al., 1998; Sanchez-Car-

bonell X., Vi
туберкулеза
манией и ли

J. Portilla
ных героин
ющем лече
беркулинов
наблюдавши
цию Манту
ев. Приведе
указания на
кулеза у бо
ческого скр

В послед
ной диагнос
кулеза у ПИ

Присоеди
утяжелению
соматоневро
употреблени
за туберкуле

У ПИН,
фическая во
нию, в том
Снижение и
бителей нар
ричным кле
женко И.Н.

Описаны
венно в пол
ных больны

Герпес

Вирус прост
называемой
герпеса, ви
герпеса 8-г
распростра
ций у больн

Активиза
будителей о
наркомание
ле связанн
рессивным
нистически
цированных

В настоя
ческой груп

bonell X., Vilaregut A., 2001]. Показатели распространенности туберкулеза выше среди пациентов со стажированной наркоманией и лиц, подвергавшихся тюремному заключению.

J. Portilla и соавт. (2001), проводя обследование 189 больных героиновой наркоманией, находящихся на поддерживающем лечении метадонем, обнаружили положительные туберкулиновые пробы в 59,2 % случаев. G. Quaglio и соавт., наблюдавшие 237 ПИН, обнаружили положительную реакцию Манту (с диаметром папулы более 5 мм) в 25,7 % случаев. Приведенные величины можно рассматривать в качестве указания на высокую распространенность латентного туберкулеза у больных наркоманией и необходимости диагностического скрининга с помощью туберкулиновых проб.

В последние годы отмечено повышение частоты посмертной диагностики не диагностировавшегося при жизни туберкулеза у ПИН [Браженко Н.А., Браженко И.Н., 2003].

Присоединение микобактериальной инфекции приводит к утяжелению течения опийной наркомании и нарастанию ее соматоневрологического отягощения. В свою очередь злоупотребление ПАВ приводит к ухудшению течения и прогноза туберкулеза.

У ПИН, страдающих туберкулезом, повышается неспецифическая восприимчивость к дополнительному инфицированию, в том числе к развитию оппортунистических инфекций. Снижение иммунной защиты у больных туберкулезом потребителей наркотиков в определенной мере объясняется вторичным клеточным иммунодефицитом [Браженко Н.А., Браженко И.Н., 2003].

Описаны случаи развития грибковых колоний непосредственно в полости туберкулезной каверны ВИЧ-инфицированных больных наркоманией [Garci J. et al., 2003].

Герпес

Вirus простого герпеса (*Herpes simplex*) и другие вирусы так называемой герпетической группы (вирус опоясывающего герпеса, вирус Эпштейна—Барр, цитомегаловирус и вирус герпеса 8-го типа, HHV-8) относятся к категории наиболее распространенных возбудителей оппортунистических инфекций у больных опийной наркоманией.

Активизация вирусов герпетической группы и других возбудителей оппортунистических инфекций у больных опийной наркоманией обусловлена снижением иммунитета, в том числе связанным с обсуждавшимся ранее прямым иммуносупрессивным действием опиоидов. Частота развития оппортунистических инфекций существенно возрастает у ВИЧ-инфицированных ПИН.

В настоящее время обсуждается участие вирусов герпетической группы в поражении внутренних органов (в первую

очередь печени) у больных опийной наркоманией. Предполагается также, что с этими вирусами связано поражение ЦНС и периферическая полиневропатия.

Отдельные вирусы герпетической группы с неодинаковой частотой выявляются в разных популяциях и клинических категориях больных наркоманией. Например, высокая частота выявления HHV-8 в США ассоциирована с высокой продолжительностью злоупотребления ПАВ, ВИЧ-инфекцией, перенесенным сифилисом и принадлежностью к негроидной расе. Антитела к HHV-8 с высокой частотой выявляются при саркоме Капоши [Greenblatt R.M. et al., 2001].

Грибковые заболевания

Наиболее распространенным грибковым заболеванием у лиц, злоупотребляющих опиоидами, является кандидоз. Указанный вид грибкового поражения развивается как самостоятельно, так и в ассоциации с бактериальными и вирусными инфекциями.

Характерным является развитие кандидоза у ВИЧ-инфицированных больных наркоманией. По данным D. Greenspan и соавт. (2000), псевдомембранозный кандидоз у ВИЧ-инфицированных развивается в 3 раза чаще, а эритематозный кандидоз — в 9 раз чаще, чем у больных наркоманией без признаков ВИЧ-инфекции.

В зависимости от ряда факторов, в том числе состояния иммунитета, кандидоз может быть локальным либо системным. Опасной формой локального кандидоза является грибковое поражение сердечных клапанов, требующее в ряде случаев хирургического вмешательства.

Грибы рода *Candida* могут служить причиной поражения ЦНС. Описаны случаи развития эпидуральных абсцессов, диффузного церебрального васкулита и менингита при системном кандидозе у лиц с героиновой зависимостью, а также геморрагического инсульта вследствие разрыва микотической аневризмы [Gilroy J. et al., 1973; Amine A.B., 1977; Jaffe R.B., 1983; цит. по J.C.M. Brust, 2004].

Грибковые поражения в явной или скрытой форме отмечаются почти у всех пациентов со стажированной и соматически отягощенной опиоидной зависимостью, сочетающейся с ВИЧ-инфекцией, туберкулезом и другими тяжелыми инфекционными болезнями. Относительно легко микозы развиваются при массивной и продолжительной терапии антибиотиками у ПИН, страдающих инфекционным эндокардитом и другими септическими заболеваниями.

С высокой вероятностью на наличие кандидоза у больных наркоманией указывают стоматит и ангулярный хейлит [McPhail L.A. et al., 2002].

Прочие и
Кроме рас
ребляющи
внутренн
разделе на
ных возбу
золотисты

Нестери
влечет за
флегмон)
инфекцией
Гнойные п
у ВИЧ-ин
цин, чем д

После с
инфекцион
следуют гр
domonas.

Инфекци
риями род
наркомани
все чаще.
столбняка
[Chang G.
массовых в

Местны
дения раз
или подко
Значительн
всем больн
[Brown P.D

Профилак
у больных
Предупреж
первую оче
гается разл
действенно
рапии¹, поз
рального ви
жения вред
1999; Долж
2002; Richa

Програм
обмен испо

¹ Вопросы
робис

Прочие инфекционные болезни

Кроме рассмотренных выше заболеваний, для лиц, злоупотребляющих ПАВ, характерны воспалительные заболевания внутренних органов, которые рассматриваются в следующем разделе настоящей главы. К числу наиболее распространенных возбудителей этих воспалительных процессов относится золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*).

Нестерильное внутривенное введение наркотиков нередко влечет за собой развитие гнойных поражений (абсцессов и флегмон) и бактериемии, обусловленных стрептококковой инфекцией [Conrad C. et al., 2000; Mackenzie A.R. et al., 2003]. Гнойные поражения кожи и мягких тканей чаще развиваются у ВИЧ-инфицированных ПИН и более характерны для женщин, чем для мужчин [Spijkerman I.J. et al., 1996].

После стафилококков и стрептококков среди возбудителей инфекционных поражений у лиц с опиоидной зависимостью следуют грамотрицательные бактерии, в том числе рода *Pseudomonas*.

Инфекционные болезни, вызываемые анаэробными бактериями рода *Clostridium*, прежде редко встречались у больных наркоманией, однако в последние годы они диагностируются все чаще. С патогенными клостридиями связано развитие столбняка [Talan D.A., Moran G.J., 1998], раневого ботулизма [Chang G.Y., Ganguly G., 2003] и охарактеризованных ниже массовых вспышек газовой гангрены.

Местные инфекционные процессы анаэробного происхождения развиваются при парентеральном (внутримышечном или подкожном, но не внутривенном) введении наркотиков. Значительную роль в их возникновении играет собственное всем больным опиоидной наркоманией ослабление иммунитета [Brown P.D., Ebricht J.R., 2002].

Профилактика инфекционных и венерических болезней у больных наркоманией

Предупреждение распространения инфекционных болезней, в первую очередь вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции, достигается различными путями. Во многих странах мира наиболее действенными из них считаются программы заместительной терапии¹, позволяющие снизить частоту нестерильного парентерального введения «уличных» наркотиков, и программы «снижения вреда» (harm reduction) [Рохлина М.Л., Иванец Н.Н., 1999; Должанская Н.А., Бузина Т.С., 2002; Friedman S.R. et al., 2002; Richard A.J. et al., 2002; Avants S.K. et al., 2004].

Программы «снижения вреда» в первую очередь включают обмен использованных больными шприцев или игл на новые,

¹ Вопросы заместительной терапии опиоидной зависимости подробно рассматриваются в главе 7.

что позволяет уменьшить вероятность инъекционной передачи возбудителей, и выдачу больным презервативов для уменьшения передачи инфекционных агентов половым путем [Richard A.J. et al., 2002; Avants S.K. et al., 2004].

Специалисты университета штата Висконсин (США) на основании опроса 239 ПИН в возрасте 13—25 лет, живущих в Санкт-Петербурге (Россия), установили, что 41 % потребителей наркотиков пользуются общими шприцами, 70 % опрошенных сообщили о незащищенном сексе с частой сменой половых партнеров. На основании полученных данных авторы публикации делают вывод, что без срочного применения специальных профилактических программ ситуация с ВИЧ-инфекцией станет катастрофической [Somlai A.M. et al., 2002]. Это мнение разделяет Е.М. Крупницкий и соавт. (2003), сообщившие, что в период с 1997 по 2001 г. число ВИЧ-инфицированных ПИН в Санкт-Петербурге возросло с 56 до 7678, а в Ленинградской области — с 6 до 1912 человек, и высказавшие предположение, что при использовании программ заместительной терапии темпы роста этих показателей были бы не столь угрожающими.

Отношение к программам «снижения вреда», как и некоторым другим дискуссионным вопросам наркологии, во многом определяется мировоззрением отдельных исследователей. Наиболее последовательными сторонниками этих программ являются приверженцы принципов наркотолерантности. Интересно отметить, что позитивное отношение к программам «снижения вреда» обычно коррелирует с положительной оценкой заместительной терапии метадонотом и мнением о целесообразности легализации марихуаны. Напротив, наиболее последовательными противниками этих подходов являются приверженцы жестких, «запретительных» моделей наркотической политики.

К сожалению, изучение мирового опыта применения паллиативных подходов к решению обсуждаемой проблемы позволяет констатировать выраженные различия между их потенциальными возможностями и достигаемыми результатами.

Достаточно скептическая оценка программам обмена шприцев дана Е. Wood и соавт. (2001), опросившими 776 ПИН в Ванкувере (Канада) и установившими, что не менее трети опрошенных пользуются общими шприцами и используют их повторно, несмотря на активное функционирование пунктов замены.

Во Франции, несмотря на широкую распространенность программ обмена шприцев (в том числе через специальные торговые автоматы), 45 % больных наркоманией используют шприцы повторно и 18 % пользуются общими шприцами [Valenciano M. et al., 2001].

Объ
гигиени
для на
деленн
вующи
даче с
ПАВ.

Значи
в популя
профила
чкова Е.
2004; Lug
Наибо
сти ВИЧ
ВИЧ-асс
сокоакти
retroviral
et al., 200

Своев
адекватн
процессо
инфекци

Особе
наркома
рактором
частотой
ственно
расстрой

Ма
нентн
больн
после
внутр
объяс
рован
инток
тия со
актив
дов.

Необ
и выявл
но для с
ражение
сивным
держани

Объяснение этому небрежению очевидными правилами гигиены и безопасности, видимо, следует искать в типичных для наркологических больных изменениях личности с определенной девальвацией норм и представлений, не способствующих или (тем более) противоречащих доминирующей задаче своевременного и беспрепятственного употребления ПАВ.

Значительное улучшение эпидемиологических показателей в популяции больных наркоманией достигается благодаря профилактике ВГВ с помощью активной вакцинации [Волчкова Е.В. et al., 2002; Quaglio G.L. et al., 2003; Kuo I. et al., 2004; Lugoboni F. et al., 2004].

Наиболее действенной мерой снижения распространенности ВИЧ-инфекции в популяции больных наркоманией и ВИЧ-ассоциированной смертности считается сочетание высокоактивной антиретровирусной терапии (highly active anti-retroviral therapy — HAART) и обмена шприцев [Cohen M.H. et al., 2004; Altice F.L. et al., 2003].

Своевременное лечение ВИЧ-инфекции и туберкулеза, адекватная терапия антибиотиками острых воспалительных процессов способствуют снижению частоты и тяжести других инфекционных болезней у больных наркоманией.

5.2. Поражение внутренних органов

Особенностью висцеральных поражений при опийной наркомании является несоответствие между частотой и характером жалоб больных, с одной стороны, и структурой и частотой болезней внутренних органов — с другой, что существенно затрудняет своевременное выявление соматических расстройств [Певцов Г.В., 2001].

Манифестация висцеральных расстройств в остром абстинентном и постабстинентном периодах нередко формирует у больных наркоманией ошибочные представления о вредных последствиях отказа от наркотика. Проявление болезней внутренних органов в отмеченные периоды, очевидно, можно объяснить двумя основными причинами: во-первых, маскированием расстройств вследствие хронической опиоидной интоксикации, обусловленным повышением порога восприятия соматогенной афферентации, во-вторых, изменением реактивности, связанным с измененным метаболизмом опиоидов.

Необходимо отметить, что несоответствие между частотой и выявляемостью висцеральных поражений непатогномонично для опиоидной зависимости. У больных алкоголизмом поражение внутренних органов также нередко маскируется массивным злоупотреблением алкоголем и лишь в периоды воздержания появляются признаки соматического неблагополучия.

чия. Отмеченная закономерность может, по-видимому, объясняться изменением порогов чувствительности при систематическом употреблении ПАВ и в меньшей степени — изменением иммунной реактивности, характерной в той или иной степени для всех категорий наркологических больных.

Поражение печени

Вирусные гепатиты, рассмотренные в начале данной главы, являются не только наиболее частой формой поражения печени, но и самым распространенным висцеральным заболеванием у больных опишной наркоманией. Персистенция вирусов создает основу для полиэтиологического поражения печени у больных опишной наркоманией, обусловленного множественным влиянием токсических факторов.

Наиболее частой после вирусных гепатитов причиной тяжелого гепатоцеллюлярного поражения (вплоть до цирроза печени) является вторичное и сопутствующее злоупотребление алкоголем, частота которого у больных опишной наркоманией в последние годы приблизилась к 100 % [Савченков В.А., 2003].

Немаловажную роль в формировании полиэтиологического поражения печени у больных играет злоупотребление лекарственными препаратами снотворно-седативной группы.

Примечательной особенностью поражения печени у лиц, злоупотребляющих опиоидами, является относительно малая выраженность цитолитического синдрома и других биохимических проявлений. Несмотря на высокую распространенность вирусных гепатитов (и тем более частое выявление антител к двум и более возбудителям гепатитов), у больных опишной наркоманией сывороточные уровни ГГТ, АСТ и АЛТ чаще всего повышены незначительно и существенно уступают соответствующим показателям у больных алкоголизмом.

А.Л. Мишнаевский (2001) отмечает редкость и небольшую выраженность внепеченочных проявлений вирусных гепатитов.

Отмеченные явления, знакомые многим клиницистам, иллюстрируют качественные особенности течения инфекционно-воспалительных процессов у лиц, злоупотребляющих опиоидами.

Поражение системы кровообращения

Систематическое злоупотребление опиоидами, особенно если оно дополняется злоупотреблением другими ПАВ, вызывает множественные, но при этом (за небольшими исключениями) относительно доброкачественные сердечно-сосудистые расстройства.

В соответствии с прямым хронотропным влиянием на миокард героин и другие опиоиды способны вызывать нарушения сердечного ритма. А.Л. Мишнаевский (2001) сообщает о

выявлении
ных опиоид
Отмечен
трофическ
ных опиоид
цов Г.В., 4
сердечного
(2003) у мн

Поражен
наркомани
сическими
примесей
случай кар
контамина
сердечного

Сравнит
ца у больн
инфекционн

Наиболее
ных нарком
пана [Миш
обусловлен
фекции чер
стерильном

В отлич
дца инфек
нией в бол
колонии во
ляется разв
и формиро
лее чем у т
кровообра
[Мазуров
ным эндок
статочност
между этим
дискуссий.

Типичн
ПИН явля
(Staphylococ
вегетациям
dans).

Описан
го героино
da (C. guilli
Помимо
ванни
ный

выявлении нарушений ритма у 15 % наблюдавшихся им больных опийной наркоманией.

Отмечены дистрофические изменения миокарда и гипертрофические изменения отдельных сердечных камер у больных опийной наркоманией [Мишнаевский А.Л., 2001; Певцов Г.В., 2001]. По-видимому, этим объясняется уменьшение сердечного выброса, обнаруженное W.H. Frishman и соавт. (2003) у многих лиц, злоупотребляющих опиоидами.

Поражение сердечно-сосудистой системы при опийной наркомании может быть обусловлено не только фармакотоксическими свойствами опиоидов, но и влиянием токсических примесей к «уличным» наркотикам. Отмечены, в частности, случаи кардиотоксического действия хинина (как нередкого контаминанта «уличного» героина в США) с нарушениями сердечного ритма и проводимости [Levine L.H. et al., 1973].

Сравнительно редкой и опасной формой поражения сердца у больных опийной наркоманией и других ПИН является *инфекционный эндокардит*.

Наиболее часто при инфекционном эндокардите у больных наркоманией отмечается поражение трехстворчатого клапана [Мишнаевский А.Л., 2001; Hust M.H. et al., 1997]. Это обусловлено особенностями распространения микробной инфекции через венозное русло и правые отделы сердца при нестерильном внутривенном введении наркотиков.

В отличие от эндокардитов при врожденных пороках сердца инфекционный эндокардит у больных опийной наркоманией в большинстве случаев развивается остро, микробные колонии возникают на интактных клапанах. Характерным является развитие септицемии, тромбоэмболического синдрома и формирование висцеральных пиодеструктивных очагов. Более чем у трети больных развивается острая недостаточность кровообращения и во всех случаях — вторичная нефропатия [Мазуров В.И., Уланова В.И., 2001]. У ПИН с инфекционным эндокардитом нередко выявляется полиорганная недостаточность, однако вопрос о причинно-следственных связях между этими клиническими феноменами остается предметом дискуссий.

Типичным возбудителем инфекционного эндокардита у ПИН является высоковирулентный золотистый стафилококк (Staphylococcus aureus). Реже поражение клапанов связано с вегетациями зеленого стафилококка (Staphylococcus viridans).

Описан случай поражения митрального клапана у больного героиновой наркоманией, вызванного грибами рода Candida (C. guilliermondii) [Joao I. et al., 2003].

Помимо инфекционного эндокардита, у ВИЧ-инфицированных больных развивается так называемый *небактериальный тромботический эндокардит* (НТЭ).

В стажированных случаях наркомании, у истощенных больных с выраженным иммунным дефицитом могут возникать системные кандидозы, характерными для которых являются полиорганные нарушения, в том числе поражение различных отделов сердца — перикарда, миокарда и эндокарда.

Описаны случаи фибрилляции желудочков и остановки сердца при сочетанном употреблении героина и кокаина («speedball»). Основными причинами нарушения сердечной функции в этих случаях являются гиперкалиемия и быстро развивающийся рабдомиолиз [McCann B. et al., 2002].

Миопатии и возникающий в связи с ними рабдомиолиз у больных героиновой наркоманией способны приводить к кардиомиопатии с развитием острой левожелудочковой недостаточности [Scherrer P. et al., 1985].

Значительно чаще, чем поражение сердца, у ПИН отмечаются заболевания периферических сосудов.

В первую очередь у потребителей наркотиков развивается поражение вен. Реже и, как правило, на более поздних стадиях наркомании развивается поражение микроциркуляторного русла, артерий и сосудов лимфатической системы.

Наиболее частые формы поражения сосудистой системы у ПИН приведены ниже.

Основные типы поражения периферических сосудов у больных наркоманией

Поражение вен

Диффузный флебит

Венозная псевдоаневризма

Тромбоз поверхностных и глубоких вен

Септический тромбофлебит

Поражение артерий

Острый артериит

Локальная ишемия вследствие внутриартериальной инъекции наркотика

Васкулит

Артериальная псевдоаневризма

Расслоение аорты

Артериовенозная фистула

Генерализованный спазм сосудов нижних конечностей

Поражение лимфатических сосудов

Синдром «опухших рук»

Практически у всех больных, вводящих наркотики внутривенно, развивается диффузный флебит с постепенным развитием фиброза и «исчезновением» поверхностных вен. Эти процессы особенно быстро развиваются у лиц, практикующих внутривенное введение ацетилированных препаратов снотворного мака в сочетании с диазепамом (реланиумом) или дифенгидрамином (димедролом).

В связи с диффузным склерозированием периферических вен больные наркоманией иногда прибегают к введению наркотика в бедренную вену. Типичным осложнением подобных инъекций является илеофemorальный тромбоз с обширным гнойным воспалением мягких тканей паховой области и бактериемией [Mackenzie A.R. et al., 2000].

Во многих случаях поражение вен не локализовано в местах инъекций наркотиков, а распространяется на другие сосудистые бассейны.

Характерными для ПИН являются артериальные аневризмы и псевдоаневризмы, преимущественно локализованные в сосудах конечностей, а также тромбозы артерий и артериальные кровотечения. Наиболее часто поражаются поверхностные и глубокие бедренные артерии [Manekeller S. et al., 2004].

Хроническое злоупотребление опиоидами может приводить к развитию артериальной гипертензии [Мишнаевский А.Л., 2001; Pugsley M.K., 2002]. В ряде случаев злокачественная артериальная гипертензия развивается в качестве осложнения героиновой нефропатии [Dettmeyer R. et al., 2000].

Типичным проявлением диффузного поражения мелких сосудов является синдром «опухших рук» (puffy hand syndrome). В российской клинической практике этот синдром зачастую отмечается у лиц, злоупотребляющих кустарными опиоидами с метадоноподобной активностью, реже наблюдается у больных героиновой наркоманией. Как правило, поражение носит локальный характер и ограничивается кистями, которые имеют отечный вид (в некоторых случаях вид боксерских перчаток).

Поражение органов дыхания

Данные о распространенности болезней органов дыхания при опиоидной наркомании носят противоречивый характер. А.Л. Мишнаевский (2001), проводя комплексное клинико-инструментальное обследование 181 пациента с опиоидной зависимостью, не обнаружил случаев серьезных болезней респираторной системы, тогда как Г.В. Певцов (2001) отводит бронхолегочным заболеваниям у больных опиоидной наркоманией второе место, располагая их по значимости между поражением пищеварительной системы и сердечно-сосудистыми болезнями.

А.Л. Wolff и А.Е. О'Donnell (2004) выделяют следующие факторы, лежащие в основе респираторных расстройств у больных наркоманией:

- 1) нестерильное парентеральное введение ПАВ;
- 2) ВИЧ-поражение легких;
- 3) поражение бронхолегочной ткани вследствие курения.

Наиболее частыми неспецифическими заболеваниями легких у больных опиоидной наркоманией являются хронический бронхит и острая пневмония. В большинстве случаев они имеют доброкачественное течение с хорошей реакцией на лечение антибиотиками.

Сравнительно редко у больных отмечается фармакорезистентная пневмония, вызванная пневмоцистами (*Pneumocystis carinii*). По некоторым оценкам, частота таких случаев у ПИН может достигать 8 % [Sanchez-Carbonell X., Vilaregut A., 2001].

Выявление пневмонии, вызванной пневмоцистами, можно считать фактором, указывающим на высокую вероятность ВИЧ-инфекции у больных. Однако мы наблюдали 2 случая пневмоцистной пневмонии у больных опиоидной наркоманией без клинических и серологических признаков ВИЧ-инфекции, которые находились под нашим наблюдением более 3 лет. По-видимому, в этих случаях пневмоцистную пневмонию можно рассматривать в качестве проявления значительного неспецифического снижения иммунитета.

Как показывают наши наблюдения, если в период купирования синдрома отмены опиоидов превентивно не назначаются антибиотики, почти в каждом десятом случае у больных наркоманией развивается острая пневмония. При условии адекватного превентивного назначения антибиотиков частота подобных случаев, по данным А.Л. Мишнаевского и А.М. Яковчука (2004), не превышает 2 %.

Необходимо отметить значительное повышение риска развития острой пневмонии при использовании ускоренных подходов к купированию ОАС. По-видимому, высокая частота развития пневмонии в связи с ультрабыстрой детоксикацией (УРД) объясняется длительной обездвиженностью больных в период проведения наркоза и застоем крови в малом круге кровообращения. Кроме того, можно предположить, что тяжелый физиологический стресс, связанный с форсированной адаптацией больных к антагонистам опиоидных рецепторов, приводит к более выраженной, чем при других методах купирования ОАС, иммунной супрессии и развитию оппортунистических инфекций.

Описаны случаи гранулематозного поражения легких у больных наркоманией, вводивших внутривенно водный раствор растолченных таблеток метадона [Sieniewitz D.J., Nidecker A.C., 1980]. А.Л. Wolff и А.Е. О'Donnell (2004) сообщают о

преобладании
легочной тка
пираторным
По данны
выживших
острые забо
(2000) отме
тов, перенес
Практиче
способны (о
генный отек

Поражение

Вопрос о по
дами, являе
(2001) на ос
ченных у 181
об отсутстви
как данные м
ляют считать
висцеральны

Среди бо
связи с коне
составляют л
употреблении
требителей с
почек достиг

Необход
ванных авт
ления опия
носят корр
вать налич
лением нар

Т.V. Реп
опиоидами (с
щих, но при
торов риска
ряду с артери

Основные
опиоидами,
лонефрит, х
острый прол
чек, грануле
жения (напр
ального нефр
lova M. et al.

К
ним
ни
ят

преобладании гранулематоза и интерстициального поражения легочной ткани у больных наркоманией с хроническими респираторными заболеваниями.

По данным М. Warner-Smith и соавт. (2002), у 13% лиц, выживших после передозировки наркотиков, развиваются острые заболевания органов дыхания. Е.К. Rice и соавт. (2000) отмечают развитие острой пневмонии у 52 % пациентов, перенесших передозировку опиоидов.

Практически все опиоиды, включая героин и метадон, способны (особенно при передозировке) вызывать некардиогенный отек легких.

Поражение почек

Вопрос о поражении почек у лиц, злоупотребляющих опиоидами, является предметом дискуссий. А.Л. Мишнаевский (2001) на основе клинических и лабораторных данных, полученных у 181 пациента с опиоидной зависимостью, сообщает об отсутствии очевидных признаков поражения почек, тогда как данные многочисленных зарубежных исследований позволяют считать различные формы нефропатии нередкой формой висцеральных последствий злоупотребления опиоидами.

Среди больных, впервые обращающихся за лечением в связи с конечной стадией поражения почек в США, 5—6 % составляют лица, у которых нефропатия развилась в связи с употреблением героина [Orth S.R., 2002]. В Иране доля потребителей опиоидов среди больных с хроническим поражением почек достигает 14% [Ahmadi J., Benrazavi L., 2002].

Необходимо оговориться, что последние из процитированных авторов не сообщают о распространенности употребления опиоидов в общей популяции; представленные ими данные носят корреляционный характер и не позволяют констатировать наличие причинно-следственной связи между употреблением наркотика и нефропатией.

T.V. Perneger и соавт. (2001) считают злоупотребление опиоидами (вне зависимости от дозы) одним из семи ведущих, но при этом нередко игнорируемых клиницистами факторов риска развития конечной стадии поражения почек (наряду с артериальной гипертензией и сахарным диабетом).

Основные формы нефропатии у лиц, злоупотребляющих опиоидами, включают мембранопролиферативный гломерулонефрит, хронический тубуло-интерстициальный нефрит, острый пролиферативный гломерулонефрит, амилоидоз почек, гранулематозный гломерулонефрит и смешанные поражения (например, сочетание гранулематозного и интерстициального нефрита) [Певцов Г.В., 2001; Hill P. et al., 2002; Nikolaeva M. et al., 2002; do Sameiro Faria M. et al., 2003].

К редким формам поражения почек у больных наркоманией относятся острая нефропатия, развивающаяся в связи с

массивным поступлением в кровь антигенов *S. aureus* во время лечения антибиотиками, а также амилоидоз, развивающийся преимущественно при подкожном введении наркотиков [Bakir A.A., Dunea G., 1996].

Отмечены случаи острого поражения почек при проведении ускоренной опиоидной детоксикации [Pfab R. et al., 1999; Roozen H.G. et al., 2002].

Поражение почек той или иной степени развивается практически во всех случаях передозировки опиоидов. Нефропатия при передозировке наркотиков обусловлена поражением скелетной мускулатуры (рабдомиолизом), возникающей в связи с этим миоглобинурией, миоренальным синдромом и острой почечной недостаточностью (ОПН), в ряде случаев переходящей в хроническую почечную недостаточность (ХПН).

Героиновая нефропатия у ВИЧ-инфицированных больных может быть трудноотличимой от поражения почек, обусловленного иммунным дефицитом [Bakir A.A., Dunea G., 2001].

Тип и тяжесть поражения почек (как, впрочем, и других висцеральных поражений) у больных наркоманией нередко определяются этнобиологическими и социально-экономическими факторами. В США хронический гипертонический нефросклероз в сочетании с вторичным сморщиванием почек, выраженной кардиомегалией и гипертонической ретинопатией, равно как фокальный сегментарный гломерулосклероз с первичным нефротическим синдромом и конечная стадия поражения почек, чаще встречается у афроамериканцев, чем у представителей других этнических групп [Bakir A.A., Dunea G., 2001].

В наркологической практике необходим контроль почечной функции у пациентов, недавно перенесших передозировку наркотиков. Это обусловлено высоким риском нефропатии, которая может осложниться ОПН и ХПН, создающими угрозу здоровью и жизни больных. Настораживающим признаком, указывающим на возможное поражение почек, является олигурия. Как уже говорилось в главе 3, повышение уровней креатинина, КФК и трансаминаз в крови поступающих в клинику больных с указаниями на недавно перенесенную передозировку опиоидов позволяет ставить вопрос о проведении срочного диализа.

Внезапная смерть, не связанная с передозировкой опиоидов

До начала эпидемии СПИДа средняя ежегодная смертность больных героиновой наркоманией в Европе и США составляла 1—2% [Cherubin C., 1967; Haastrop S., Epton P.W., 1984; Ghodse A.H. et al., 1985; цит. по J.C.M. Brust, 2004]. В 60-е го-

ды XX в. не
употреблен
жителей Н
2004].

Смертно
логичный
требляющ

К числу
мостью в
личные со
lio G. et al.,
мости от о
чины чаще
тогда как у
словленных
se F.L. et al.

В 1972
университет
редозировки
ным образо
этих послед
ствие инфек
ми причина
дицинские
равно 214,
дов у боль
ter R., 1975

Опасной
ла и хинина
ется компо
тикам). Кан
ния сердеч
в сочетании
повышает р
vine L.H. et

Определе
тадоновых
тота которо
выше, чем
В литера
перчувствит
злоупотребл
sten M., 19
наркомание
сердца.

В некото
котиками,
мнение на

ды XX в. несчастные случаи, так или иначе связанные со злоупотреблением героином, стали основной причиной смерти у жителей Нью-Йорка в возрасте 15—35 лет [Brust J.C.M., 2004].

Смертность в среде ПИН Италии в 13 раз превышает аналогичный показатель у лиц тех же возрастных групп, не употребляющих наркотики [Quaglio G. et al., 2001].

К числу главных причин смерти лиц с опиоидной зависимостью в США относится передозировка наркотика и различные состояния, обусловленные ВИЧ-инфекцией [Quaglio G. et al., 2001]. Частота показателей летальности в зависимости от основных причин имеет гендерные различия: мужчины чаще женщин погибают от передозировки наркотика, тогда как у женщин несколько выше частота смертей, обусловленных ВИЧ-инфекцией [Bargagli A.M. et al., 2001; Altice F.L. et al., 2003].

В 1972 г. в судебно-медицинском морге нью-йоркского университета проведены аутопсии 899 лиц, погибших от передозировки наркотика, и 541 лица, чья смерть была косвенным образом связана со злоупотреблением героином. В числе этих последних случаев было 327 убийств, 48 смертей вследствие инфекционных болезней и 166 смертей в связи с другими причинами. Таким образом, число смертей, имеющих медицинские причины, но не передозировку наркотика, было равно 214, что составило 39,5 % от числа смертельных исходов у больных героиновой наркоманией [Pearson J., Richter R., 1975].

Опасной для жизни считается комбинация героина, этанола и хинина (последний, как указывалось выше, иногда является компонентом токсических примесей к «уличным» наркотикам). Как героин, так и этанол способен вызвать нарушения сердечного ритма; их синергическое действие, особенно в сочетании с токсическим действием хинина, существенно повышает риск внезапной смерти больных наркоманией [Levine L.H. et al., 1973; Rutenber A.J., Luke J.L., 1990].

Определенный риск внезапной смерти у реципиентов метадонных программ связан с синдромом ночного апноэ, частота которого у употребляющих метадон и другие опиоиды выше, чем у здоровых лиц [Teichtahl H. et al., 2001].

В литературе обсуждается вопрос об участии реакций гиперчувствительности в генезе случаев внезапной смерти лиц, злоупотребляющих опиоидами [Edston E., van Hage-Hamsten M., 1997]. Также предполагается, что смерть больных наркоманией в ряде случаев связана с внезапной остановкой сердца.

В некоторых случаях кома у лиц, злоупотребляющих наркотиками, имеет симптомы, позволяющие ставить под сомнение наличие передозировки опиоидов как главной ее

причины. Одним из характерных признаков подобных коматозных состояний является отсутствие респираторных и гемодинамических реакций на введение налоксона. Этиология этих, а также некоторых случаев смерти у лиц, злоупотребляющих опиоидами, неясна и имеет лишь гипотетический характер.

Весной 2000 г. в Великобритании и Ирландии зарегистрированы 62 случая тяжелого соматического заболевания у ПИН, 30 из которых закончились смертью больных [Andraghetti R. et al., 2000; Djuretic T., 2000]. По крайней мере в ряде случаев заболевание последовало за внутримышечным или подкожным (но не внутривенным) введением героина. Симптомы болезни включали лихорадку, множественное воспаление мягких тканей, в том числе развивавшееся в месте введения наркотика (абсцессы, целлюлит, фасциит, миозит), выраженную общую интоксикацию и другие проявления системного сепсиса. Состояние больных характеризовалось артериальной гипотензией (систолическое давление не превышало 90 мм рт. ст.), несмотря на активное восполнение ОЦК посредством капельной инфузии плазмозамещающих растворов. Болезненный процесс сопровождался высоким лейкоцитозом (общее количество лейкоцитов крови превышало $30 \cdot 10^9/\text{л}$). Аутопсия в этих и подобных (описанных другими авторами) случаях выявила множественные инфекционные (или токсические) поражения внутренних органов, включая массивный плевральный и перикардальный выпот, в сочетании с отеком или некрозом мягких тканей в месте инъекции героина. В некоторых случаях *post mortem* выявлялись субэндокардиальные кровоизлияния в левом желудочке, спленомегалия, гранулоцитарная реакция в селезенке, костном мозге и миокарде. Посмертное микробиологическое исследование в нескольких случаях позволило выделить в качестве предполагаемого возбудителя болезни патогенные клостридии *C. novyi* и *C. perfringens*. Позже в тех же странах было отмечено 104 похожих случая, из которых 35 закончились летально. У 8 больных также были выделены (вместе или по отдельности) *C. novyi* и *C. perfringens*. Примечательно, что препараты «уличного» героина в некоторых из описанных случаев содержали лимонную кислоту, создающую благоприятные условия для существования бактерий рода *Clostridium*.

S.P. Finn и соавт. (2003), наблюдавшие в том же регионе 108 подобных случаев, из которых 43 закончились смертью больных, сообщают об афганском происхождении героина. Авторы высказывают предположение, что причиной опасного эпидемического заболевания скорее является местное загрязнение наркотика, нежели международный терроризм.

N. Wi
сходного
требителя
ент посту
ницы с о
в правой
воспален
не был
очаг отека
ласти гол

На 3-
очага при
Пациент
шующая в
вены.

В пер
ной впал
рела сер
лось. Два
тем бол
правой я
из мыш
С. perfr
риологич
ки боль
поддерж

После
тенсивно
максима
не прев
крови со
Боль
нальную
сепсиса.
ная лих
больного
ческий д
вызванн

Наблюд
острых не
описанны
няются сх
Описанны
анаэробно
tridium, ра
(но не вн
клиническ
темные по
ного токси
места введ

N. Williamson и соавт. (2000) сообщают о наблюдении сходного с описанными выше заболевания у 50-летнего потребителя героина в Британской Колумбии (Канада). Пациент поступил в отделение неотложной помощи местной больницы с острой лихорадкой и картиной локального целлюлита в правой ягодице (области инъекции героина). Гной в очаге воспаления при попытке проведения хирургического дренажа не был обнаружен. Несмотря на лечение антибиотиками, очаг отека и воспаления продолжал расширяться и достиг области голени с развитием hemiscrotum.

На 3-й день болезни центральная часть воспалительного очага приобрела багровый цвет с развитием участков некроза. Пациент был переведен в региональную больницу, находившуюся в 20 км от города, для катетеризации центральной вены.

В период транспортировки, занявший примерно 1 ч, больной впал в полубессознательное состояние, кожа его приобрела серый цвет; пульс был нитевидным, АД едва определялось. Дважды предпринимались попытки повысить ОЦК путем болюсного введения жидкости. Некротическая ткань в правой ягодице была иссечена. При посеве мазка, взятого из мышечной ткани во время операции, был отмечен рост *S. perfringens*, позднее подтвержденный центральной бактериологической лабораторией штата. Состояние гемодинамики больного во время хирургической операции требовало поддержки инотропной функции миокарда.

После операции пациент был помещен в отделение интенсивной терапии, проводилась ИВЛ. Больному вводились максимальные дозы дофамина и норадреналина, однако АД не превышало 100/70 мм рт. ст. Содержание лейкоцитов в крови составляло $100 \cdot 10^9/\text{л}$.

Больной скончался через 4 ч после поступления в региональную больницу при не вызывающих сомнений явлениях сепсиса. На всем протяжении болезни сохранялась умеренная лихорадка; в течение нескольких часов перед смертью у больного отмечалась тревога. Предположительный хирургический диагноз был сформулирован как «мышечный некроз, вызванный клостридиями». Вскрытие не проводилось.

Наблюдавшаяся в Великобритании и Ирландии эпидемия острых неблагоприятно протекающих заболеваний, а также описанный случай скоротечного летального сепсиса объединяются сходной клинической картиной и плохим прогнозом. Описанные состояния были предположительно связаны с анаэробной инфекцией, вызванной возбудителями рода *Clostridium*, развившейся при внутримышечном или подкожном (но не внутривенном!) введении, а симптомы соответствуют клинической картине газовой гангрены. Полиморфные системные поражения, видимо, обусловлены действием анаэробного токсина, поступавшего из входных ворот инфекции, т.е. места введения наркотика.

5.3. Поражение нервной системы

Поражение нервных структур у лиц, злоупотребляющих опиоидами, носит множественный и полиморфный характер. Как уже указывалось в других главах, официальные опиоиды обладают относительно невысокой (в сравнении с алкоголем и психостимуляторами) нейротоксичностью и не оказывают выраженного повреждающего действия на нервную ткань. Однако «уличные» наркотики в подавляющем большинстве случаев содержат различные примеси, некоторые из которых (например, стрихнин и хинин) обладают выраженными нейротоксическими свойствами.

Заболевания нервной системы при опиойной наркомании, кроме прямого токсического воздействия ПАВ на ЦНС и периферические нервные стволы, обусловлены вторичным поражением, вызванным висцеральными и инфекционными болезнями. Многообразные церебральные нарушения выявляются у ВИЧ-инфицированных больных наркоманией. Ишемия различных отделов ЦНС с повреждением нервной ткани развивается в большинстве случаев передозировки наркотиков [Buttner A. et al., 2000].

Функциональные, обратимые, неврологические нарушения

Фазные состояния при опиойной наркомании, как и при злоупотреблении неопиоидными ПАВ, проявляются различными признаками циклических изменений функционального состояния центральных и периферических нервных образований. В соответствии с нейротропным действием опиоидов отмечается, например, ослабление сухожильных рефлексов во время наркотической интоксикации и их усиление в период острой отмены наркотика.

Исключение в этом отношении могут представлять меперидин и препараты смешанной (агонист-антагонистической) опиоидной активности, что обусловлено особенностями их влияния на отдельные типы опиоидных рецепторов.

Оригинальная интерпретация синдрома отмены опиоидов как совокупности функциональных неврологических расстройств представлена И.В. Михалевым (2003).

В ранней фазе постабстинентного периода более чем у 70 % больных выявляются гипомимия, гипокинезия, снижение мышечного тонуса. В 35 % случаев отмечаются такие малые неспецифические неврологические знаки, как нистагм, нарушения конвергенции, тремор и динамическая атаксия. Все перечисленные расстройства носят обратимый характер и исчезают по мере отвыкания от наркотиков [Гехт А.Б. и др., 2003].

В редких случаях употребление героина и метадона сопровождается развитием косоглазия: расходящегося (*strabismus divergens*) в период опиоидной интоксикации и сходящегося (*strabismus convergens*) в период отмены наркотика [Sutter F.K., Landau K., 2003].

М. Warner-Smith и соавт. (2002) сообщают о высокой частоте неврологических нарушений у лиц, перенесших передозировку героина: в 49 % случаев выявляется периферическая полиневропатия, в 26 % — обратимый паралич конечностей и в 2 % — пароксизмальные состояния.

Хроническая энцефалопатия

Как было указано в предыдущей главе, выраженные психоорганические расстройства не характерны для больных опиоидной наркоманией, что отличает этих больных от других пациентов наркологической клиники, в первую очередь от злоупотребляющих алкоголем и лиц с кокаиновой зависимостью. Тем не менее, несмотря на умеренность проявлений психоорганических расстройств, они все же выявляются у больных, приобретая большее клиническое выражение в стажированных случаях наркомании и оказывая влияние как на общую психопатологическую картину болезни, так и на состояние ЦНС.

Высокая степень церебральных нарушений, проявляющаяся, в частности, более выраженными когнитивными нарушениями, обнаруживается у ВИЧ-инфицированных больных наркоманией. Поражение ЦНС в этих случаях определяется как первичная ВИЧ-энцефалопатия [Margolin A. et al., 2002; Nath A. et al., 2002]. Тяжесть развивающихся при этом расстройств коррелирует со степенью вирусной нагрузки [Margolin A. et al., 2002].

Поражение ЦНС обусловлено не только прямым повреждающим влиянием HIV-1 на клетки нейроглии, но и сопутствующей неспецифической нейроинфекцией, связанной с персистенцией вирусов герпетической группы (вируса Эпштейна—Барр, цитомегаловируса, вирусов простого и опоясывающего герпеса). Кроме того, большую роль в формировании церебральных изменений у ВИЧ-инфицированных лиц, страдающих наркоманией, играет описанное в начале данной главы совокупное действие HIV-1 и опиоидов на нервную ткань.

К числу сравнительно редких случаев в клинике опиоидной наркомании относятся поражение мозговых сосудов и развивающаяся в связи с этим энцефалопатия. Одной из причин сосудистого поражения мозга у лиц, злоупотребляющих опиоидами, является злокачественная гипертензия, обусловленная поражением почек [Dettmeyer R. et al., 2000].

Описано также развитие аллергического и токсического церебрального васкулита у больных героиновой наркоманией [Lignelli G.J., Buchheit W.A., 1971; King J. et al., 1978].

Острая энцефалопатия

Губчатая лейкоэнцефалопатия (ГЛЭ), протекающая с преимущественным поражением белого вещества мозга и характеризующаяся высокой летальностью, практически не отмечена в российской популяции больных наркоманией, однако зарубежные публикации сообщают о многих клинических наблюдениях подобного рода.

В подавляющем большинстве случаев ГЛЭ развивается у больных героиновой наркоманией при респираторном — интраназальном или ингаляционном — употреблении разогретых паров героина («chasing the dragon») [Au-Yeung K., Lai C., 2002; Wang Q., Lu B.X., 2002; Egan P.J. et al., 2004]. Существуют также единичные наблюдения развития ГЛЭ после внутривенного введения героина [Maschke H. et al., 1999].

В одних случаях ГЛЭ развивается сразу после употребления героина (как правило, в больших дозах), а в других — спустя 1—4 мес после прекращения приема наркотика [Hill M.D. et al., 2000; Neiman J. et al., 2000; Lu B. et al., 2001].

Многие пациенты употребляют героин респираторным путем, стремясь избежать опасных последствий инъекционного введения. Однако остро возникающие в связи с этим церебральные поражения могут быть еще более фатальными, чем инфекционные и висцеральные болезни, обусловленные нестерильным парентеральным введением наркотиков.

В большинстве случаев заболевание начинается с появления апатии и брадифрении. Позже клиническая картина дополняется симптомами поражения мозжечка — атаксией, дизметрией и дизартрией. В ряде случаев у больных выявляются акинезия, акинетический мутизм, спастический гемипарез, тетрапарез или тетраплегия, тремор, хорея, амблиопия, псевдобульбарный паралич.

Морфологические изменения у больных с ГЛЭ имеют двусторонний и симметричный характер. Во время КТ определяется снижение плотности белого вещества, а при МРТ — усиление сигнала.

Макроскопически во всех случаях выявляются отек и губчатое перерождение мозжечка, часто — внутренней капсулы, пирамидных трактов, мозолистого тела, полушарий большого мозга и ножек мозга. Губчатое перерождение нередко захватывает белое вещество спинного мозга.

Микроскопическим субстратом ГЛЭ являются отек и вакуольное перерождение белого вещества с явлениями демиелинизации.

Типичным патохимическим симптомом лейкоэнцефалопатии является накопление лактата в ткани мозга [Buttner A. et al., 2000; Koussa S. et al., 2002; Egan P.J. et al., 2004]. Предполагается, что ключевым звеном в развитии ГЛЭ является повреждение митохондрий [Kriegstein A.R. et al., 1999].

Заболевание характеризуется неблагоприятным течением и в 25 % случаев заканчивается смертью больных [Wolters E.C.H. et al., 1982]. В остальных случаях наблюдается медленное и, как правило, неполное выздоровление.

У выживших лиц отмечается полиморфная неврологическая симптоматика. Улучшение состояния больных ГЛЭ обычно достигается с помощью антиоксидантов (в частности, коэнзима Q), уменьшающих дисфункцию митохондрий.

Характерным последствием осложненной комы, развивающейся при передозировке наркотиков, является *отсроченная постаноксемическая энцефалопатия* как один из клинических вариантов ГЛЭ [Buttner A. et al., 2000].

N. Rizzuto и соавт. (1997) описывают случай отсроченной ГЛЭ, развившейся у 30-летнего больного наркоманией после комы, обусловленной передозировкой героина. Кома сопровождалась угнетением дыхания и упадком сердечной деятельности. После того как больной пришел в сознание, у него возникли явления рабдомиолиза с миоглобинурией и дальнейшим развитием острой почечной недостаточности, потребовавшей проведения гемодиализа. Кроме того, у пациента развилась периферическая невропатия.

Спустя 3 нед неврологическое состояние больного внезапно ухудшилось, появилась клиническая картина энцефалопатии, послужившей еще через 20 дней причиной его смерти.

В ходе секционного исследования мозга были обнаружены губчатые изменения миелина с диффузным реактивным астроглиозом и микроглиальной пролиферацией. Некротических изменений ткани мозга, характерных для постгипоксических состояний, обнаружено не было. Кора полушарий большого мозга и полушарий мозжечка также не была изменена.

Отсутствие типичных постгипоксических изменений и наличие спонгиоза в сочетании с массивным астроцитозом отличают данный случай от опубликованных ранее наблюдений отсроченной лейкоэнцефалопатии, развившейся вследствие тяжелой гипоксии мозга. Авторы приведенного описания высказывают гипотезу о наличии у умершего пациента индивидуального предрасположения к поражению белого вещества мозга, обусловленного нарушениями в системе дыхательной цепи.

Острая энцефалопатия у больных опийной наркоманией может развиваться в связи с церебральным васкулитом или другими неврологическими осложнениями ВИЧ-инфекции. Одной из тяжелых форм ВИЧ-ассоциированного поражения ЦНС является *прогрессирующая мультифокальная энцефалопатия*, характеризующаяся дегенеративными изменениями в белом веществе мозга (по типу описанной выше лейкоэнцефалопатии).

Как уже говорилось в главе 4, у больных опиийной наркоманией практически не бывает острых энцефалопатических поражений типа энцефалопатии Вернике или корсаковского психоза, что может рассматриваться в качестве указания на незначительное участие метаболического и экситотоксического факторов в развитии церебральных поражений при злоупотреблении опиоидами (в отличие от злоупотребления алкоголем). Крайне редкие исключения представляют пациенты старших возрастных групп с очень длительной продолжительностью болезни, злоупотребляющие не только опиоидами, но и другими ПАВ, в том числе препаратами снотворно-седативной группы.

Инсульт (инфаркт мозга)

Наиболее распространенными причинами острых мозговых катастроф у лиц, злоупотребляющих опиоидами, служат различные формы поражения мозговых сосудов.

Чаще всего причиной геморрагического инсульта является злокачественная артериальная гипертензия, формирующаяся в связи с героиновой нефропатией. Нередко развитие инсульта связано с церебральным васкулитом аллергического или токсического генеза [Niehaus L., Meyer B.U., 1998].

Развитие инсульта может быть также обусловлено ишемией отдельных участков мозга, вызванной сниженной церебральной перфузией в результате передозировки наркотика [Bartolomei F. et al., 1992; Celius E.G., 1997].

Определенную роль в возникновении инсультов играют нарушения свертываемости крови [Herskowitz A., Gross E., 1973]. В ряде случаев причиной инсульта является тромбоэмболия, развивающаяся у больных с инфекционным эндокардитом или НТЭ; описано развитие инфаркта мозга в результате разрыва микотической аневризмы мозгового сосуда у больного с инфекционным эндокардитом [Neiman J. et al., 2000].

Ранее были рассмотрены варианты развития мозгового инсульта, обусловленные висцеральными заболеваниями. Вместе с тем существует точка зрения, что больные героиновой наркоманией предрасположены к нарушениям мозгового кровообращения независимо от наличия или отсутствия у них поражения почек, эндокардита, ВИЧ-инфекции или других болезней [Brust J.C.M., 2004].

Острые мозговые катастрофы нередко развиваются у лиц, злоупотребляющих опиоидами, при нормальных величинах системного АД и ангиографической картине неизмененных церебральных сосудов. В некоторых из таких случаев инсульту предшествует внутривенное введение героина с потерей сознания [Brust J.C.M., 2004].

Поражение периферических нервов

Для злоупотребления опиоидами в отличие от злоупотребления алкоголем поражение периферических нервных стволов не является характерным, однако в случае отягощения опиоидной зависимости сопутствующими неблагоприятными факторами периферическая полиневропатия все же может развиваться.

Факторами риска развития полиневропатии у лиц с опиоидной зависимостью являются сопутствующее злоупотребление алкоголем, нарушения питания, нейротоксические примеси к наркотику, ВИЧ-инфекция и другие инфекционные заболевания, а также побочные действия антиретровирусной терапии.

Дистальная периферическая полиневропатия, связанная с алиментарными нарушениями и типичная для неврологически отягощенного алкоголизма, при опиоидной наркомании почти не встречается. Единичные собственные наблюдения полиневропатии авторами данной книги были отмечены у больных с очень большой продолжительностью злоупотребления опиоидами с тенденцией к сопутствующему злоупотреблению алкоголем и немедицинскому употреблению транквилизаторов и снотворных средств. Проявления периферической полиневропатии сочетались с выраженной энцефалопатией с обратимыми признаками корсаковского синдрома, имитируя, таким образом, неврологические проявления алкогольной болезни.

Описаны единичные случаи развития инфекционной полирадикулопатии (синдрома Гийена—Барре) у лиц, злоупотребляющих героином [Smith W.R., Wilson A.F., 1975; Loizou L.A., Boddie H.G., 1978].

Имеются сообщения о болевой форме поражения плечевого и пояснично-крестцового нервных сплетений, имитирующего невралгическую амиотрофию и сочетающегося с рабдомиолизом [Delcker A. et al., 1992; Riggs J.E. et al., 1999].

Поражение нервных сплетений и изолированные параличи конечностей являются типичными неврологическими осложнениями передозировки опиоидов [Chan P. et al., 1995; Mielke-Ibrahim R. et al., 1995]. Поражение плечевого сплетения может развиваться в качестве осложнения септической аневризмы подключичной или подмышечной артерии [Miller S.M. et al., 1984].

Рабдомиолиз при передозировке наркотиков обычно развивается одновременно с неврологическими нарушениями вследствие одних и тех же патологических процессов. Кроме того, в отдельных случаях поражение периферических нервных стволов может дополнительно развиваться в связи с распространенным рабдомиолизом и массивной миоглобинурией [Yang C.C. et al., 1995].

Редкой формой локального поражения периферических нервов при героиновой наркомании является нейросенсорная глухота [Polpatharee S. et al., 1984]. Глухота может развиваться при передозировке пропоксифена [Harrell M. et al., 1978]. Описаны случаи глухоты, связанной с поражением слуховых нервов при лечении мигрени комбинированным препаратом, содержащим гидрокодон и ацетаминофен [Oh A.K. et al., 2000].

Миопатии

Поражение скелетной мускулатуры у лиц, злоупотребляющих опиоидами, нередко развивается одновременно с поражением нервной системы, отражая общность их патогенеза.

В более редких случаях поражение поперечнополосатых мышц при героиновой наркомании имеет изолированный характер [Madhusoodanan S. et al., 2004].

Типичной формой поражения мышечной ткани у лиц, злоупотребляющих опиоидами, является острая миопатия с развитием рабдомиолиза и миоглобинурии. Острая миопатия чаще всего развивается в связи с СПС при передозировке наркотика, однако в редких случаях может отмечаться вследствие опиоидной интоксикации без развития передозировки и комы.

Плазменная концентрация миоглобина при рабдомиолизе в исключительных случаях может превышать 400 000 мг/л. Значительное повышение уровня миоглобина в крови сопровождается гиперкалиемией, гиперкальциемией и отложением кальция в мягких тканях [Brust J.C.M., 2004].

Пароксизмальные состояния

Эпилептиформные расстройства относительно редко встречаются в клинике опиойной наркомании. Важно отметить, что судорожные припадки не развиваются у больных в период острой отмены опиоидов даже в тех случаях, когда абстинентная симптоматика протекает тяжело (в том числе при крайне тягостном абстинентном статусе, спровоцированном антагонистами опиоидных рецепторов в активной фазе болезни, на фоне высокой толерантности к опиоидам). Судорожные припадки не возникают и в продромальном периоде абстинентных психозов при опиойной наркомании (что составляет одно из отличий этих психозов от алкогольного делирия).

По данным А.И. Ланеева (2004), несмотря на высокую распространенность электроэнцефалографических изменений у больных опиойной наркоманией и нередкое выявление грубых дизритмических состояний, у этих пациентов почти никогда не определяются признаки снижения порога судорожной готовности. Этот факт можно расценивать в качестве дополнительного указания на относительно умеренную степень

энцефалопатии
мере у их
ными алко
ра, предста
трамаолом
значитель
M.G. R
статусе со
принимав
зодом и
фатальное
суммации
препаратов

энцефалопатии у больных опишной наркоманией (по крайней мере у их российской субпопуляции) по сравнению с больными алкоголизмом. Исключение, по данным этого же автора, представляют наблюдения хронического злоупотребления трамадолом (трамалом), при котором нередко отмечается значительное снижение порога судорожной готовности.

M.G. Ripple и соавт. (2000) сообщают об эпилептическом статусе со смертельным исходом у больного алкоголизмом, принимавшего трамадол в сочетании с венлафаксином, тразодоном и кветиапином, и высказывают предположение, что фатальное пароксизмальное состояние развилось вследствие суммации серотонинергических эффектов перечисленных препаратов.

ЧАСТЬ III

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ОПИОИДНОЙ ЗАВИСИМОСТИ. ОСОБЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РЕАКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ОПИЙНОЙ НАРКОМАНИЕЙ

Непредоставление лечения наркоманам может являться для них наказанием. Но это еще большее наказание для членов общества, которые не употребляют наркотики.

Herbert D. Kleber (2003)

Успешное лечение опийной наркомании предполагает решение двух неравнозначных по степени сложности задач.

Первая, сравнительно легко выполнимая задача — преодоление физической зависимости от опиоидов.

Вторая задача, значительно более трудная и выполнимая далеко не всегда, — подавление влечения к наркотику и, следовательно, преодоление психической зависимости от ПАВ и достижение длительной ремиссии болезни.

В лечении опиоидной зависимости обычно выделяют три этапа¹.

1. Купирование острых проявлений синдрома отмены опиоидов (продолжительностью от 1 до 15 дней в зависимости от тяжести состояния больных и применяемых лечебных методик).

2. Соматопсихическая коррекция постабстинентных расстройств (до 30 дней).

3. Превентивная (противорецидивная) терапия и реабилитация больных (не менее 6 мес).

Очевидно, что представленное деление, особенно разграничение второго и третьего этапов, является достаточно условным, поэтому в данной книге вопросы лечения постабстинентных состояний и превентивной терапии объединены в одну главу.

¹ Вопросы неотложной помощи при острой передозировке опиоидов рассмотрены в главе 3.

ЛЕЧЕ

Отмена о
жет быть лит
Литическа
ковременной
пенное сниж
отмены опио

Критическа
ное прекра
развивающей
данном спосо
методы лечен
подходы к те

К основны
проявлений с
но-алгически

Следует по
клинических
состояний у
тика, что нер
ния опиоидн
феноменов в
требуется не т
направленной
но и активном
которых явля
словленное и
хические нару

В практик
учитывать агг
ные для мно
свойственно
ния, что объ

Во-первых
симостью исп
ния ухудшен
отменой нарк
завышенных,
препаратов в
няется желан
дискомфорта.

Во-вторых,
ной психичес
чатыми о
пр...ых в

Глава 6

ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ОТМЕНЫ ОПИОИДОВ

Отмена опиоидов в зависимости от стратегии лечения может быть литической или критической.

Литическая отмена используется в рамках стратегии кратковременной заместительной терапии и предполагает постепенное снижение толерантности к наркотику путем дробной отмены опиоидов.

Критическая отмена подразумевает одновременное и полное прекращение употребления наркотика и купирование развивающейся при этом абстинентной симптоматики. На данном способе отмены основаны психофармакологические методы лечения, ускоренная детоксикация и биологические подходы к терапии.

К основным мишеням терапии при купировании острых проявлений синдрома отмены опиоидов относятся вегетативно-алгический симптомокомплекс и нарушения сна.

Следует подчеркнуть, что важную роль в формировании клинических проявлений абстинентных и постабстинентных состояний у больных играет психопатологическая симптоматика, что нередко игнорируется в зарубежных моделях лечения опиоидной зависимости. Наличие психопатологических феноменов в структуре клинических синдромов наркомании требует не только проведения симптоматической терапии, направленной на купирование депривационных состояний, но и активного применения психотропных средств, мишенью которых являются аддиктивные (влечение к наркотику и обусловленное им поведение больных) и метааддиктивные психические нарушения.

В практике лечения опиоидной зависимости необходимо учитывать аггравационные тенденции в поведении, характерные для многих пациентов. Больным опиоидной наркоманией свойственно преувеличивать тяжесть собственного состояния, что объясняется следующими основными причинами.

Во-первых, практически все пациенты с опиоидной зависимостью испытывают стойкие и малокоррилируемые опасения ухудшения психофизического состояния, связанного с отменой наркотика (*фобия отмены*). Стремление к получению завышенных, клинически не оправданных доз лекарственных препаратов в период госпитального лечения нередко объясняется желанием гарантированно избежать абстинентного дискомфорта.

Во-вторых, определенное значение имеет феномен взаимной психической индукции больных, обменивающихся впечатлениями о собственном состоянии и об эффективности проводимых в клинике лечебных процедур.

В-третьих, пациенты могут преувеличивать тяжесть собственного состояния и настойчиво просить о назначении дополнительных лекарственных препаратов, исходя из простого расчета на их эйфоризирующее действие. В этих случаях аггравационное поведение больных непосредственно обусловлено патологическим влечением к ПАВ.

Подчас врачу бывает сложно не пойти на поводу у пациентов, высказывающих настойчивые многократные просьбы о назначении им дополнительных лекарственных средств в связи с плохим самочувствием.

Острый период отвыкания от наркотика обычно характеризуется волнообразным течением со сменой фаз удовлетворительного и неудовлетворительного самочувствия больных. Количество фаз ухудшения и улучшения состояния в основном определяется фармакокинетическими особенностями наркотика; их значительно больше при отвыкании от метадона, чем при героиновой зависимости, о чем подробнее говорится ниже.

Достоверными признаками эффективности терапии служат исчезновение мидриаза, уменьшение влажности кожных покровов, прекращение слезотечения и ринореи, нормализация кишечной моторики и гемодинамических показателей — АД и ЧСС¹.

Критерием практического завершения детоксикации является значительное уменьшение выраженности (вплоть до полного исчезновения) реабстинентных реакций на повторное назначение антагонистов опиоидных рецепторов — налоксона и налтрексона.

Необходимо принимать во внимание, что (как уже указывалось в главе 2) выраженная вегетативно-алгическая реакция на первичный прием налтрексона может отмечаться и при отсутствии видимых реабстинентных реакций на налоксон. Это объясняется тем, что степень связывания налоксона с опиоидными рецепторами и, следовательно, его антагонистические эффекты выражены значительно слабее, чем у налтрексона. По этой причине отсутствие реабстинентной реакции на налоксон может создавать ложное впечатление полного купирования синдрома отмены.

Преждевременное (происходящее на этапе неполного купирования ОАС) назначение налтрексона может привести к развитию тяжелых и опасных для жизни осложнений. Этот риск особенно высок у лиц с повышенной лабильностью нейрофизиологических процессов, которая, как показывают наши наблюдения, наиболее характерна для выходцев из некоторых регионов Кавказа, особенно для тех из них, у кото-

¹ При оценке АД и ЧСС необходимо также учитывать гемодинамические эффекты применяемых в клинике лекарственных препаратов.

рых многолетнее злоупотребление ПАВ сопровождается выраженным соматоневрологическим отягощением.

Тяжелые реабстинентные реакции в первую очередь проявляются учащением дыхания. Если ЧДД достигает 30—40 в 1 мин, то у больных возникает острая дыхательная недостаточность. При отсутствии адекватных мер интенсивной терапии у больных с тахипноэ развиваются прогрессивная артериальная гипоксемия, гиперкапния и декомпенсированный респираторный алкалоз с возникновением сопора и комы и высоким риском летального исхода. Респираторные нарушения сопровождаются признаками выраженной вегетативной дисфункции. В меньшей степени у больных изменяются гемодинамические показатели. Все сказанное позволяет утверждать, что лечение активной фазы опиной наркомании должно обязательно проводиться в специально оборудованных клиниках с полной «реанимационной готовностью».

Риск развития описанных реакций повышенной чувствительности к налтрексону снижается при предварительном многократном парентеральном введении налоксона в возрастающих дозах.

В практике лечения опиной наркомании важно учитывать, что успешная редукция собственно абстинентных симптомов — вегетативно-алгических нарушений — далеко не всегда означает уменьшение выраженности психопатологических проявлений наркотической зависимости. Напротив, смягчение физических проявлений синдрома отмены у многих больных сопровождается утяжелением психопатологической симптоматики непсихотических регистров: усилением тревожно-фобических и ипохондрических переживаний, аффективных расстройств, а в ряде случаев возникновением крайне интенсивного влечения к наркотику. Отмеченная особенность динамики состояния больных требует использования адекватных лечебных мероприятий в период завершения купирования синдрома отмены опиоидов и перехода к коррекции постабстинентных расстройств.

Продолжительность острых абстинентных состояний в известной мере определяется избранной тактикой их лечения.

Применение средств заместительной терапии — агонистов опиоидных рецепторов — всегда приводит к удлинению острого периода отмены, а введение в лечебные схемы опиоидных антагонистов, особенно на ранних этапах терапии, во всех случаях способствует уменьшению продолжительности этого периода. Иными словами, степень смягчения абстинентного состояния путем прямого воздействия на опиоидные рецепторы связана обратным соотношением с продолжительностью его купирования.

Отмеченное универсальное для наркологической практики правило проявляется и в других примерах взаимоотношения между характером течения синдрома отмены и его продолжительностью. Отдельные осложнения терапии, например фармакогенные психозы и другие нейрофизиологические стрессы, способствуют при прочих равных условиях укорочению периода острых абстинентных проявлений. Отмеченная закономерность намеренно используется в биологической терапии ОАС, о чем говорится ниже.

Существует пять основных подходов к лечению ОАС:

- лечение адренергическими средствами;
- психофармакологические методы;
- ускоренная детоксикация;
- кратковременная заместительная терапия;
- биологические методы лечения.

Выбор лечебной тактики определяется многими факторами, не последнее место среди которых занимают личные предпочтения врача. В клинической практике нередко используются комбинированные схемы лечения, основанные на сочетании двух или более подходов.

6.1. Лечение клонидином и его аналогами

Препаратами, широко используемыми в лечении синдрома отмены опиоидов, являются центральные α_2 -адреномиметики, в первую очередь клонидин (клофелин). Адренергические свойства клонидина позволяют считать его применение в лечении ОАС наиболее обоснованным в патогенетическом отношении (если не принимать во внимание рассматриваемые ниже лечебные подходы, основанные на непосредственном воздействии на опиоидный метаболизм).

Клонидин относится к категории гипотензивных средств и главным образом используется в кардиологической практике для лечения гипертонических кризов. За счет связывания с α_2 -адренорецепторами норадренергических нейронов, расположенных в области locus coeruleus, клонидин облегчает вегетативные проявления синдрома отмены опиоидов. В одном из экспериментов, доказывающих значимость адренергических механизмов абстинентных состояний, продемонстрировано самовведение клонидина крысами с опиоидной зависимостью в период отмены наркотика [Shearman G. et al., 1977]. Кроме того, клонидин оказывает умеренное седативное влияние и потенцирует действие психотропных средств, назначаемых в период ОАС.

Оказывая преимущественное воздействие на вегетативные проявления ОАС, клонидин лишь в небольшой степени влияет на болевой синдром и на психические нарушения у

больных наркоманией, в том числе на тревогу, расстройства сна и влечение к наркотику.

Клонидин назначают больным в течение всего периода купирования синдрома отмены. Доза препарата подбирается эмпирически, с учетом исходных гемодинамических показателей, электрокардиографических данных и индивидуальной переносимости. Начальная суточная доза препарата обычно составляет 0,3 мг и при хорошей переносимости может быть доведена до 1,2 мг.

Подобно другим α_2 -адреномиметикам, клонидин оказывает угнетающее влияние на гемодинамику и при значительном превышении индивидуального порога дозы может вызвать сосудистый коллапс. В связи со способностью препарата вызывать брадикардию на всем протяжении лечения клонидином необходим мониторинг не только АД, но и ЧСС. Особые меры предосторожности необходимо соблюдать при одновременном назначении клонидина и нейролептиков фенотиазинового ряда, так как при их взаимодействии гемодинамические эффекты могут суммироваться.

Необходимо отметить, что у большинства больных опишной наркоманией отмечается хорошая переносимость клонидина и относительная устойчивость к его гемодинамическому действию. Даже при исходной артериальной гипотензии назначение клонидина (как и других α_2 -адреномиметиков) не приводит к существенному дальнейшему снижению АД. Более того, неблагоприятные сосудистые реакции у больных наркоманией редко развиваются и в тех случаях, когда препарат сочетается с нейролептиками из группы алифатических производных фенотиазина.

Отмеченную особенность переносимости клонидина можно рассматривать в качестве одного из частных проявлений своеобразия лекарственных реакций у лиц, злоупотребляющих опиоидами. Следует, однако, принимать во внимание, что устойчивость больных наркоманией к гемодинамическим эффектам центральных α_2 -адреномиметиков не означает отсутствия необходимости соблюдения мер предосторожности при использовании этих препаратов в лечении ОАС.

Клонидин и его аналоги противопоказаны при выраженной артериальной гипотензии, сильном истощении, нарушениях сердечной проводимости и тенденции к брадикардии (например, при синдроме слабости синусового узла).

В связи с той или иной степенью обезвоживания, характерного для большинства больных наркоманией, поступающих в клинику в активной фазе опиоидной зависимости, клонидин не следует назначать до повышения ОЦК и восстановления нормального водно-электролитного баланса, достигаемого путем внутривенной капельной инфузии.

Отмена клонидина проводится постепенно в связи с характерным для препаратов этой группы «феноменом отдачи» в виде повышения АД и тахикардии. Препарат нужно отменять особенно осторожно у лиц, страдающих артериальной гипертензией и нарушениями сердечного ритма.

Одновременное назначение клонидина и агонистов опиоидных рецепторов при купировании синдрома отмены считается нецелесообразным [Gold M.S., 1993; O'Connor P.G. et al., 1997], но при этом нередко используется в клинической практике.

Помимо клонидина, в лечении наркомании могут применяться и другие α_2 -адреномиметики — метилдофа, лофексидин, гуанфацин, гуанабенз, однако эти препараты не обнаруживают очевидных преимуществ по сравнению с клонидином при купировании ОАС.

В связи со слабым влиянием адренергических средств на психопатологические проявления опиоидной зависимости одновременно с ними обычно назначаются психотропные препараты.

Клонидин является также эссенциальным компонентом рассматриваемых ниже методов ускоренной опиоидной детоксикации.

Достоинства и недостатки метода. Основным преимуществом лечения ОАС с помощью α_2 -адреномиметиков является практическое отсутствие наркотических свойств у препаратов этой группы (в отличие от опиоидных агонистов). Случаи немедицинского употребления клонидина и его аналогов больными опиоидной наркоманией носят единичный характер, и в процессе стационарного лечения этими препаратами не возникает проблем, связанных с возникновением вторичной лекарственной зависимости.

Достоинством лечения ОАС с использованием центральных адренергических средств является прямое влияние на нейроны locus coeruleus с непосредственным (хотя и не очень сильным) воздействием на одно из ключевых патогенетических звеньев синдрома отмены опиоидов.

Главный недостаток этого лечебного подхода определяется побочными действиями клонидина и его аналогов [Бохан Н.А. и др., 2005; Пронина Н.А., 2005]. Риск развития опасных осложнений терапии и необходимость мониторинга гемодинамических показателей ограничивают возможности применения α_2 -адреномиметиков в амбулаторной наркологической практике.

К числу отрицательных сторон метода относится также недостаточное воздействие клонидина на болевой синдром и психопатологические проявления синдрома отмены опиоидов.

Лечение
зованием
для отека
няется тем
применени
ских анали
фармакоте
ность выбо
ной особе
советской
внимание
наркотиче
ных терап
ное воздей

Наибол
дов испол
творно-се
нов) и ней

Многие
др., 1998;
дин А.В.,
мым вклю
рома отме
ную спосо
воздействи
влечение
вающую у
ность наз
проявлени
ставляется
сматривае
депрессан
казано ли
группы бо
тивные ра
абстинент

В связи
кой часто
средств пр
отдавать п
шей перен
миртазапи
ратного за

В схем
включают
наркоза. К

6.2. Психофармакологические подходы

Лечение синдромов отмены с преимущественным использованием психотропных лекарственных средств традиционно для отечественной наркологии. С одной стороны, это объясняется тем, что в России отсутствует законодательная база для применения официальных опиоидов-агонистов (наркотических анальгетиков) в лечении наркомании, и активная психотерапия в известной мере компенсирует ограниченность выбора лечебных подходов. С другой стороны, характерной особенностью российской (или, шире, советской и постсоветской) наркологической школы является повышенное внимание клиницистов к психопатологическим проявлениям наркотической зависимости (тогда как большинство зарубежных терапевтических подходов предполагает преимущественное воздействие на измененный опиоидный метаболизм).

Наиболее часто для купирования синдрома отмены опиоидов используют комбинацию лекарственных препаратов снотворно-седативной группы (в первую очередь бензодиазепинов) и нейролептиков.

Многие отечественные исследователи [Альтшулер В.Б. и др., 1998; Иванец Н.Н., 1999; Воронин К.Э., 2000; Надеждин А.В., 2000; Рохлина М.Л. и др., 2002] считают необходимым включение антидепрессантов в схемы купирования синдрома отмены опиоидов, справедливо указывая на потенциальную способность этих препаратов оказывать благоприятное воздействие на аффективное состояние больных и подавлять влечение к наркотикам. Несмотря на взвешенную и заслуживающую уважения аргументацию наших коллег, целесообразность назначения антидепрессантов в период максимальных проявлений синдрома отмены опиоидов по ряду причин представляется небесспорной (более подробно этот вопрос рассматривается в главе 8). Мы полагаем, что назначение антидепрессантов в первые дни лечения с превентивной целью показано лишь в отношении сравнительно немногочисленной группы больных с указаниями в анамнезе на истинные аффективные расстройства, в том числе развивающиеся в структуре абстинентных состояний.

В связи с характерной для наркологических больных высокой частотой развития побочных действий психотропных средств предпочтение при выборе антидепрессантов следует отдавать препаратам новых поколений с относительно хорошей переносимостью. К их числу в первую очередь относятся **миртазапин** (ремерон), а также селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

В схемы купирования синдрома отмены опиоидов нередко включают средства для неингаляционного (внутривенного) наркоза. Как правило, это барбитураты — **гексенал**, **тиопен-**

тал-натрий и метогекситал (бриетал) и производные бензодиазепина — мидазолам (дормикум). Кроме того, в купировании синдрома отмены опиоидов находит применение пропофол (диприван), который относится к группе общих анестетиков.

Назначение средств для наркоза в лечении синдрома отмены опиоидов диктуется потребностью в купировании фармакорезистентных форм психомоторного возбуждения и стойких нарушений сна (более подробно эти вопросы рассматриваются в главе 8).

К числу дискуссионных вопросов фармакотерапии опийной наркомании относится вопрос использования противосудорожных средств (антиконвульсантов) в лечении ОАС. Целесообразность применения антиконвульсантов в лечении алкоголизма не вызывает сомнений. Благодаря ГАМКергическим эффектам и нормотимическому действию противосудорожные средства рассматриваются в качестве эссенциального компонента комплексной терапии острых алкогольных расстройств. Например, карбамазепин (финлепсин) эффективно устраняет такие проявления ААС, как тревога, тремор, потливость, тахикардия. Благодаря седативному действию карбамазепин оказывает благотворное влияние на психическое состояние больных алкоголизмом. Препарат в значительной степени улучшает течение постабстинентных состояний при алкоголизме. Вместе с этим использование карбамазепина и других антиконвульсантов в лечении опийной наркомании не приводит к существенным положительным сдвигам в психическом состоянии больных на любых этапах отвыкания от наркотиков.

Одной из наиболее трудных терапевтических задач в период развернутых проявлений синдрома отмены опиоидов является нормализация сна. Проблема диссомнических расстройств у больных наркоманией усугубляется частым злоупотреблением препаратами снотворно-седативной группы, способствующими опиоидной зависимости и обладающими высокой толерантностью к супрессорам ЦНС.

Как и для других проявлений синдрома отмены опиоидов, для коррекции сна оптимальным является сочетание производных бензодиазепина и нейролептиков.

Из производных бензодиазепина обычно применяют нитразепам (радедорм), флунитразепам (рогипнол), диазепам (реланиум), феназепам и др. Определенным преимуществом в лечении больных опийной наркоманией с характерной для них очень высокой частотой полиэтиологического поражения печени обладает лоразепам (лорафен), подвергющийся упрощенному печеночному метаболизму и, следовательно, создающий минимальную нагрузку на гепатоциты.

Несмотря на то что все производные бензодиазепина являются лигандами одних и тех же специфических мест связывания (бензодиазепиновых рецепторов), фармакокинетиче-

ские различия между ними, а также отличия в воздействии на структуру и продолжительность сна в ряде случаев позволяют считать целесообразным одновременное назначение двух и даже более препаратов данной группы.

Необходимость применения нейролептиков в коррекции сна обусловлена несколькими причинами.

Во-первых, к фармакологическим эффектам бензодиазепинов и других лекарств снотворно-седативной группы у больных опийной наркоманией быстро формируется толерантность.

Во-вторых, положительное подкрепляющее действие многих транквилизаторов, обусловленное их анксиолитическим и эйфоризирующим эффектами, способствует формированию вторичной зависимости от них у лиц с аддиктивными расстройствами.

В-третьих, применение нейролептиков позволяет уменьшить дозы одновременно назначаемых препаратов снотворно-седативной группы и даже добиться их отмены путем постепенного замещения нейролептическими средствами. Кроме того, остаточное действие нейролептиков, назначаемых на ночь для коррекции сна, нередко оказывает благотворное влияние на психическое состояние больных в дневные часы.

В тех случаях, когда это возможно, предпочтительным является назначение больным так называемых малых (средних) нейролептиков [Мосолов С.Н., 1996].

При тяжелых и фармакорезистентных нарушениях сна в стажированных случаях наркомании с высокой толерантностью к супрессорам ЦНС применяются производные фенотиазина с алифатической боковой цепью — **хлорпромазин** (аминазин) и **левомепромазин** (тизерцин) и производные бутирофенона — **галоперидол** и **дроперидол**.

Следует оговориться, что все более широкое использование в психиатрической и наркологической практике атипичных нейролептиков новых поколений с характерными для них улучшенными профилями переносимости позволяет постепенно отказываться от некоторых традиционных препаратов этого класса, обладающих нейротоксическими и висцеротоксическими свойствами.

Вопросы оценки сравнительной эффективности различных нейролептиков в лечении опиоидной зависимости являются предметом дискуссий. Результаты многочисленных работ, выполненных на эту тему, часто противоречивы, что, вероятно, во многом определяется методикой исследования.

Выраженным снотворным влиянием при диссомниях у больных опийной наркоманией обладает атипичный нейролептик **клозапин** (азалептин). Многолетний опыт применения этого препарата в наркологической практике позволяет утверждать, что по совокупности фармакологических харак-

теристик клозапин является оптимальным лекарственным средством для лечения нарушений сна у лиц с опиоидной зависимостью [Сиволап Ю.П., Савченков В.А., 2002].

Клозапин может применяться длительными курсами не только в период купирования синдрома отмены опиоидов, но и на отдаленных этапах отвыкания от наркотика. Допустимость подобного подхода определяется тем, что, подобно другим нейрорептикам, клозапин не вызывает видимого привыкания и зависимости (в отличие от транквилизаторов и снотворных средств) и может быть отменен без провокации бессонницы.

Следует, однако, принимать во внимание, что клозапин обладает определенной притягательностью для больных опиоидной наркоманией, что, видимо, в первую очередь обусловлено его седативными и противотревожными свойствами и выраженной способностью облегчать засыпание. Препарат нередко используется больными для самолечения и является по сути единственным нейрорептиком, постоянно присутствующим в сфере незаконного оборота ПАВ.

Практическим специалистам хорошо известно негативное отношение наркологических больных к нейрорептической терапии. Несмотря на то что подавляющее большинство злоупотребляющих опиоидами тяготеют к фармакогенно обусловленному состоянию безмятежности и немедицинскому употреблению транквилизаторов и снотворных препаратов, нейрорептические эффекты для них субъективно неприятны в связи со специфическим затормаживающим влиянием (и, возможно, какими-то другими причинами). Клозапин представляет здесь единственное исключение.

Проблема немедицинского употребления клозапина усугубляется тем, что этот препарат наиболее часто выявляется в крови больных, поступающих в российские токсикологические стационары с диагнозом отравления нейрорептиками.

Следует подчеркнуть, что клозапин, а также алифатические производные фенотиазина в связи с высокой холинолитической активностью способны провоцировать развитие острых психозов у больных наркоманией в период максимальных проявлений синдрома отмены. В связи с этим для коррекции сна и других психопатологических феноменов эти нейрорептики при наличии показаний следует назначать не в первые дни отмены опиоидов, а на более поздних этапах лечения, когда абстинентная симптоматика в значительной степени редуцирована.

Кроме перечисленных нейрорептиков, антихолинергическими свойствами, представляющими противопоказания к применению в период развернутых проявлений ОАС, обладают трициклические антидепрессанты и некоторые антигистаминные средства, например прометазин (пипольфен) и дифенгидрамин (димедрол).

Риск ра
нейрорепти
при назнач
лом.

Достоин
ские подхо
имеют как
Правильно
рым в ряде
собствуют
стинентных
напряжени
значительн

Вместе
психофарм
оказывают
проявления

Сущест
подходов к
ная нагрузк
мых в клин
гается био
высокая м
приводит (и
лиэтиологи
висимостью

В про
часто во
[Гофман
ма отмен
препарате
вах), нер

По на
тенденци
ническим
опиоидно
ных (ядер
ния к ПА
психотро
от опиои

Следует
психиатрич
филя управ
венных сред
степени сни
случаев при
ются
хотр

Риск развития острых психозов в связи с применением нейролептиков-холинолитиков в известной мере снижается при назначении этих препаратов в сочетании с галоперидолом.

Достоинства и недостатки метода. Психофармакологические подходы к купированию синдрома отмены опиоидов имеют как положительные, так и отрицательные стороны. Правильно подобранные психотропные препараты, к которым в ряде случаев добавляются средства для наркоза, способствуют редукции психопатологической симптоматики абстинентных состояний, уменьшают степень аффективного напряжения больных, подавляют влечение к ПАВ и в целом значительно облегчают отвыкание от наркотика.

Вместе с тем, несмотря на отмеченные преимущества, психофармакологические подходы к лечению наркомании оказывают недостаточное влияние на вегетативно-алгические проявления синдрома отмены опиоидов.

Существенным недостатком психофармакологических подходов к лечению ОАС является выраженная лекарственная нагрузка на организм больного. Большинство применяемых в клинической практике психотропных средств подвергается биотрансформации с участием ферментов печени, и высокая метаболическая нагрузка на гепатоциты нередко приводит (в связи с практически стопроцентной частотой полиэтиологического поражения печени у лиц с опиоидной зависимостью) к обострению хронического гепатита.

В процессе лечения опийной (героиновой) наркомании часто возникает тенденция к выраженной полипрагмазии [Гофман А.Г. и др., 2002]. Как правило, при лечении синдрома отмены опиоидов назначают несколько лекарственных препаратов (в основном речь идет о психотропных средствах), нередко в средних и высоких дозах.

По нашему мнению, отмеченная А.Г. Гофманом и соавт. тенденция объясняется тремя основными причинами: 1) клиническим полиморфизмом психопатологических проявлений опиоидной зависимости; 2) фармакорезистентностью основных (ядерных) аддиктивных феноменов, в том числе влечения к ПАВ; 3) упомянутым выше недостаточным влиянием психотропных средств на физические механизмы отвыкания от опиоидов.

Следует также подчеркнуть, что при лечении наркомании в психиатрических или наркологических клиниках общего профиля управляемость фармакологических эффектов лекарственных средств оставляет желать лучшего, что в значительной степени снижает безопасность лечения. Наконец, в целом ряде случаев при купировании синдрома отмены опиоидов отмечаются парадоксальные эффекты нейролептиков и других психотропных средств, когда при увеличении доз лекарственных

препаратов у больных нарастает психомоторное возбуждение и усиливаются негативные тенденции в поведении.

Слабые стороны психофармакологических подходов к лечению опиоидной зависимости находят отражение в достаточно высокой частоте таких осложнений терапии, как нейрорептические состояния, острые фармакогенные психозы и лекарственный гепатит.

6.3. Ускоренная опиоидная детоксикация

Физическая зависимость от опиоидов в первую очередь предполагает наличие толерантности к их фармакологическим эффектам и устранение симптомов отмены при их повторном употреблении в индивидуально достаточных дозах. Методики ускоренной детоксикации основаны на значительном снижении (вплоть до полного устранения) толерантности к опиоидам в сжатые сроки. Ускорение процесса отвыкания от опиоидов и быстрое снижение толерантности к ним достигаются за счет использования антагонистов опиоидных рецепторов налоксона, налтрексона или их сочетания [Бохан Н.А. и др., 2005; Пронина Н.А., 2005; O'Connor P.G., Kosten T.R., 1998].

Указанная группа методов включает два основных подхода — быструю (рапидную) и сверхбыструю (ультрарапидную) детоксикацию.

Быстрая (рапидная) детоксикация

Метод быстрой детоксикации (rapid opioid detoxification) основан на применении клонидина (или клонидина в сочетании с производными бензодиазепина) и антагонистов опиоидных рецепторов — налоксона, налтрексона или их комбинации.

По мере редукции абстинентной симптоматики происходит дробное уменьшение дозы клонидина при одновременном постепенном увеличении дозы опиоидных антагонистов [O'Connor P.G. et al., 1997].

Практически полного купирования синдрома отмены при этом способе лечения удается достичь в течение 4 сут, после чего препарат постепенно отменяют [Gold M.S., 1993; Brust J.C.M., 2004].

Собственный опыт применения рапидных техник показал, что дробная отмена клонидина может и не проводиться в столь сжатые сроки.

Продолжение приема клонидина в ранней фазе постабстинентного периода наркомании сглаживает его течение, способствует стабилизации вегетативных функций, смягчает реабстинентные реакции [Сиволап Ю.П., Савченков В.А., 2001]. Кроме того, отмечено положительное влияние клонидина на тревожную и аффективную симптоматику [Бохан Н.А. и др., 2005; Пронина Н.А., 2005].

Сверхбыстр
В основе
лярное изм
рецепторов
ного полно
возникает
Фармако

да лекарств

1. Антагон

трексон).

2. Агонист

3. Средств

Принцип

ных) метод

том, что на

завершает,

При этом в

тагонисты

сты (наркот

ными рецеп

Введение

опийной н

физиологич

мгновенно

ны наркоти

лиц, как пр

ном случае

абстинентн

ных процед

ной недоста

льного.

Для смя

антагонист

ным назна

(реже) дру

С целью п

дотрахеальн

Для купиро

ного возбуж

ции вводят

Как прав

применяют

вводимые

барбитурат

ходе УРД в

коза.

Кроме ле

схемах УРД

Сверхбыстрая (ультрарапидная) детоксикация

В основе метода УРД лежит предельно форсированное полярное изменение функционального состояния опиоидных рецепторов, при котором в течение нескольких часов у больного полностью устраняется толерантность к наркотику и возникает состояние адаптации к опиоидам-антагонистам.

Фармакологической основой УРД служит следующая триада лекарственных средств.

1. Антагонисты опиоидных рецепторов (налоксон и налтрексон).

2. Агонисты центральных α_2 -адренорецепторов.

3. Средства для неингаляционного наркоза.

Принципиальное отличие УРД от других (нефорсированных) методов лечения абстинентных состояний заключается в том, что назначение антагонистов опиоидных рецепторов не завершает, а инициирует терапевтическое вмешательство. При этом в отличие от альтернативных методов лечения антагонисты назначают сразу в больших дозах, вытесняя агонисты (наркотики, вызвавшие зависимость) из связи с опиоидными рецепторами.

Введение больших доз опиоидных антагонистов больным опиной наркоманией в активной фазе болезни вызывает физиологический стресс, представляющий собой по сути мгновенно развивающийся и крайне тяжелый синдром отмены наркотика. Если обычная отмена опиоидов у зависимых лиц, как правило, не представляет угрозы их жизни, то в данном случае, когда речь идет о фармакогенной преципитации абстинентного статуса, отсутствие адекватных реанимационных процедур может привести к развитию острой дыхательной недостаточности, коматозного состояния и к смерти больного.

Для смягчения развивающейся после введения опиоидных антагонистов преципитации абстинентного состояния больным назначают, как правило превентивно, клонидин либо (реже) другие агонисты центральных α_2 -адренорецепторов. С целью повышения безопасности терапии проводится эндотрахеальная интубация с дальнейшим проведением ИВЛ. Для купирования абстинентной симптоматики и психомоторного возбуждения больным в режиме мониторируемой седации вводятся средства для неингаляционного наркоза.

Как правило, в практике лечения опиоидной зависимости применяются короткодействующие средства для наркоза, вводимые внутривенно, — производные бензодиазепина, барбитураты и пропофол (диприван), хотя теоретически в ходе УРД возможно также проведение ингаляционного наркоза.

Кроме лекарственных препаратов перечисленных групп, в схемах УРД применяют средства симптоматической терапии,

направленные на коррекцию гомеостаза. Необходимым компонентом лечебных схем являются блокаторы гистаминовых H_2 -рецепторов **ранитидин** (зантак) и **фамотидин** (квamatел), назначаемые с целью подавления желудочной секреции и повышения pH желудочного содержимого в связи с определенным риском регургитации, связанным с применением средств для наркоза.

В процессе проведения детоксикационных процедур необходим постоянный мониторинг гемодинамики, функции внешнего дыхания, водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса, а также газового состояния крови с определением парциального напряжения кислорода и двуокиси углерода.

Обычно УРД проводится в течение 1—3 сут, с одним или несколькими циклами мониторируемой седации в диапазоне от сомнолентности до глубокого наркоза. Критерием завершения детоксикационных процедур, свидетельствующим о практическом исчезновении толерантности к опиоидам, является отсутствие реабстинентных реакций на повторное введение налтрексона.

К сожалению, ультрарапидные методики практически не оказывают влияния на психопатологические проявления опиоидной зависимости. У больных по завершении детоксикационных процедур выявляются высокий уровень тревоги, нервозность, раздражительность, дисфорические реакции, фобические переживания. Во всех случаях отмечаются тяжелые нарушения сна, повышенная вегетативная лабильность.

Тяжесть психических нарушений после УРД закономерно обуславливает интенсивное влечение к наркотику. Общая оценка больными собственного психофизического состояния характеризуется ощущением «недолеченности» и ожиданием новой волны абстинентных симптомов. Патопсихологическая диагностика с применением метода ММРІ (в модификации Ф.Б. Березина и соавт., 1994) выявляет у пациентов, прошедших УРД, резко завышенный («психотический») профиль практически по всем диагностическим шкалам [Сиволап Ю.П. и др., 1999]. Примечательно, однако, что, несмотря на общую тяжесть полиморфной психопатологической симптоматики, при лечении наркомании методом УРД у больных не развиваются острые психозы.

Причины тягостного постдетоксикационного психического состояния больных при лечении ОАС ультрарапидными методами не вполне ясны и требуют проведения специальных научных исследований. Можно предположить, что резкое, форсированное изменение опиоидного метаболизма и столь же резкое изменение функционального состояния опиоидных рецепторов вызывает своего рода нейрофизиологический стресс

и процессы
адренергичес
торных цереб
отставанием
ских процесс

Отсутстви
вающихся пр
ходов к купи
свидетельств
УРД.

Достоинств
сверхбыстрой
высокая упра
ствующих ле
меостатическ
управляемого
ния реанима
относительно

Предста
ции разделя
мнению са
практике э
стов как «п
зывают нес
в одной из
bauer P., 19
определяет
комании, с
дов».

Ультрарап
тить общую
к налтрексон
чала превент
ного употреб
формировани
для наркоза,
мому введени
терапии зачас
психофармак

К числу н
то, что прим
метадоновых
кации» (detox
представляет
метадона и
2003].

Существен
ость мето

и процессы нормализации физиологической регуляции в норадренергических, дофаминергических и других нейромедиаторных церебральных системах характеризуются некоторым отставанием по сравнению со стабилизацией опиоидергических процессов.

Отсутствие наблюдений острых психозов, нередко развивающихся при использовании психофармакологических подходов к купированию ОАС, можно, видимо, расценивать как свидетельство патогенетически ориентированного характера УРД.

Достоинства и недостатки метода. К числу преимуществ сверхбыстрой детоксикации в первую очередь относится ее высокая управляемость. Дозированное введение короткодействующих лекарственных препаратов при мониторинге гомеостатических показателей и витальных функций на фоне управляемого дыхания и возможности мгновенного проведения реанимационных мероприятий позволяет считать УРД относительно безопасным методом купирования ОАС.

Представление о безопасности сверхбыстрой детоксикации разделяется не всеми исследователями. Подвергается сомнению сама целесообразность применения в клинической практике этого метода, рассматриваемого рядом специалистов как «потенциально опасного». С проведением УРД связывают несколько смертей больных героиновой наркоманией в одной из клиник американского штата Нью-Джерси [Zielbauer P., 1999; цит. по J.C.M. Brust, 2004]. H.D. Kleber (2003) определяет УРД как «единственную процедуру лечения наркомании, связанную с большим числом смертельных исходов».

Ультрарапидные подходы позволяют существенно сократить общую продолжительность терапии, а ранняя адаптация к налтрексону создает возможности для своевременного начала превентивной терапии и снижает риск внутрибольничного употребления наркотиков и рецидивов болезни в период формирования ремиссии. Несмотря на применение средств для наркоза, общая лекарственная нагрузка благодаря титруемому введению препаратов и невысокой продолжительности терапии зачастую может быть ниже, чем при использовании психофармакологических подходов.

К числу немаловажных достоинств УРД относится также то, что применение этого метода в отношении участников метадоновых программ позволяет преодолеть «страх детоксикации» (detoxification phobia), который для многих больных представляет главное препятствие к прекращению приема метадона и других опиоидов-заместителей [Kleber H.D., 2003].

Существенным недостатком УРД является высокая инвазивность метода. Б.К. Яцков (2004) и многие другие специа-

листы в области реаниматологии и интенсивной терапии считают, что эндотрахеальная интубация и ИВЛ сами по себе вызывают тяжелый физиологический стресс и показания к их проведению должны жестко лимитироваться.

Необходимо отметить, что по сути антифизиологичным является и сам форсированный полярный переход функционального состояния опиоидных рецепторов при мгновенном замещении агонистов антагонистами, которое лежит в основе метода. Показано, что в ходе процедур УРД уровень сывороточного кортизола и других гормонов стресса повышается в 13 раз [Kleber H.D, 2003].

R. Pfab и соавт. (1999) на основе собственного опыта применения ускоренной детоксикации в отношении 12 лиц с опиоидной зависимостью ставят под сомнение наличие каких бы то ни было преимуществ метода по сравнению с альтернативными подходами к купированию ОАС. В постдетоксикационном периоде авторы обнаружили у всех больных значительное снижение сывороточных уровней тироксина, трийодтиронина и тиреотропного гормона, что свидетельствует о выраженных нарушениях гомеостаза в связи с УРД.

Недостатком УРД, значительно суживающим диапазон терапевтических возможностей метода, является практическое отсутствие влияния на психопатологическую симптоматику, тяжесть которой представляет один из наиболее значимых аспектов проблемы лечения опиойной наркомании. Можно сказать, что как УРД, так и альтернативные ей психофармакологические подходы к детоксикации отличаются известной односторонностью, и их применение характеризуется определенной диссоциацией. Если психофармакологические подходы преимущественно воздействуют на психопатологическую симптоматику синдрома отмены и оказывают недостаточное влияние на его вегетативно-алгические проявления, то при использовании УРД наблюдаются противоположные соотношения.

Очевидно, что в связи с односторонним типом воздействия на клинические симптомы отмены опиоидов, свойственным как психофармакологическим методам лечения, так и ускоренной детоксикации, оптимальным для клинической практики является сочетание УРД (в тех случаях, когда ее проведение признается целесообразным) и активной психофармакотерапии, которая должна начинаться сразу по завершении анестезиологических процедур. Видимо, наиболее перспективной для клинической практики является разработка лечебных подходов к одновременному эффективному воздействию как на функциональное состояние опиоидных рецепторов (т.е. на физические механизмы отвыкания от наркотиков), так и на психопатологические проявления абстинентных состояний.

Указа
нии лека
зававшие
мены.

В ро
относите
мость —
ки). Наз
чем упот
мой или
опиоидн

В рам
пии испо
ческих гр

- пол
- част
- пре

дейс

Опиои

купирова
меной (t
проводит
должител

Дробн

воздается

сона) в ве

нентные

ных α_2 -а

С этой же

бензодиаз

венные ср

Чаще

льной тер

должител

ме того, с

другие сла

Все бо

ряде стра

Кроме то

ОАС с по

фармакол

Необхо

тичного а

р

жд

го

6.4. Кратковременная заместительная терапия

Указанный подход основан на лимитированном применении лекарственных препаратов, замещающих наркотики, вызвавшие зависимость, и облегчающих течение синдрома отмены.

В роли препаратов-заместителей, как правило, выступают относительно слабые аналоги веществ, вызвавших зависимость — официальные опиоиды (наркотические анальгетики). Назначение больным эквивалентных или более сильных, чем употребляемый наркотик, опиоидов делает невыполнимой или по крайней мере затрудняет задачу преодоления опиоидной зависимости.

В рамках стратегии кратковременной заместительной терапии используют лекарственные препараты трех фармакологических групп [O'Brien C.P., 1996]:

- полные агонисты опиоидных рецепторов;
- частичные агонисты;
- препараты смешанного (агонист-антагонистического) действия.

Опиоиды-заместители назначают в дозах, достаточных для купирования абстинентного синдрома, с постепенной их отменой (tapering opioid substitution). Отмена препаратов не проводится, если далее больным предлагают программы продолжительной заместительной терапии, рассмотренные в следующей главе.

Дробная отмена опиоидов-заместителей нередко сопровождается назначением антагонистов (налоксона и налтрексона) в возрастающих дозах. Развивающиеся при этом абстинентные симптомы могут купироваться с помощью центральных α_2 -адреномиметиков — клонидина и его аналогов. С этой же целью в ряде случаев применяют транквилизаторы бензодиазепинового ряда или другие психотропные лекарственные средства.

Чаще всего в рамках модели кратковременной заместительной терапии используют метадон и его аналог с более продолжительным фармакологическим действием — LAAM. Кроме того, с этой же целью применяют кодеин, пропоксифен и другие слабые опиоиды.

Все более широкое применение в последнее десятилетие в ряде стран получают программы лечения бупренорфином. Кроме того, применяются краткосрочные программы лечения ОАС с помощью пентазоцина и других опиоидов смешанного фармакологического действия.

Необходимо подчеркнуть, что в ряде случаев за счет частичного антагонистического влияния на опиоидные рецепторы преждевременное назначение парциальных агонистов и препаратов смешанного действия может вызвать преципитацию

цию или усиление абстинентной симптоматики. В связи с этим частичные агонисты и агонисты-антагонисты предпочтительно назначать не превентивно (предупреждая развитие абстинентного синдрома), а в период развернутых проявлений ОАС либо, что наиболее желательно, в период, когда основная тяжесть симптомов отмены остается позади.

К числу преимуществ препаратов этих групп по сравнению с полными опиоидными агонистами относятся умеренная степень их наркогенных свойств и относительно невысокий риск развития вторичной зависимости от них.

Лечение синдрома отмены опиоидов с помощью бупренорфина представляется в патогенетическом отношении наиболее оправданным. Бупренорфин оказывает мощное обезболивающее влияние, а также (особенно в сочетании с психотропными препаратами) седативное воздействие, способствующее уменьшению тревоги и аффективного напряжения у больных наркоманией. Благодаря парциальному характеру опиоидной активности бупренорфина его применение облегчает (по сравнению с полными агонистами) адаптацию больных к антагонистам опиоидных рецепторов и переход к превентивной терапии, не основанной на продолжительном опиоидном замещении.

Достоинства и недостатки метода. К числу преимуществ кратковременной заместительной терапии относится максимально щадящий режим отвыкания от наркотиков с минимизацией риска декомпенсации психофизического состояния больных, обусловленной критической отменой опиоидов. Как и ускоренная детоксикация, заместительная терапия оказывает непосредственное влияние на опиоидный метаболизм и, следовательно, отличается высокой патогенетической обоснованностью. В связи с низкой токсичностью большинства официнальных опиоидов клиническое применение данной модели лечения сопровождается минимальным риском лекарственного поражения печени. Терапевтическая ценность метода существенно возрастает при его использовании у больных с многолетней и тяжело протекающей опиоидной наркоманией и выраженным соматоневрологическим отягощением болезни, а также у беременных, страдающих опиоидной зависимостью.

Основными недостатками метода кратковременной заместительной терапии являются устойчивая тенденция к формированию викарной зависимости от применяемых в лечебных схемах препаратов и увеличение общей продолжительности периода купирования синдрома отмены опиоидов. Данный подход во многом скомпрометирован популярными в среде больных наркоманией попытками самостоятельного преодоления опиоидной зависимости и необъективными коллективными представлениями пациентов о принципиальных возможностях этих попыток.

Открытое (подразумевающее осведомленность пациентов о характере проводимого лечения) использование заместительных подходов в наркологической клинике может способствовать, по нашему мнению, укреплению и своего рода легитимации «концепции самолечения» больных опишной наркоманией и поэтому недопустимо.

В России наркотические анальгетики в лечении опиоидной зависимости не используются, и юридическая база для их применения с этой целью отсутствует. К числу единичных легальных исключений принадлежат лечебные стандарты, основанные на применении **трамадола** (трамала) и **буторфанола** (стадола). Кроме того, имеются отдельные сообщения о практике купирования ОАС с применением налбуфина (нубаина).

6.5. Биологическая терапия

В основе биологических подходов к купированию ОАС лежит особое, не связанное с действием опиоидергических или психотропных лекарственных средств, воздействие на мозг больных наркоманией.

В разные периоды прошлого века делались небезуспешные попытки лечения ОАС с помощью атропинокоматозной, инсулинокоматозной и электросудорожной терапии [Гофман А.Г. и др., 1979; Рохлина М.Л., 2002; O'Brien R. et al., 1999].

Наиболее распространенным биологическим методом купирования синдрома отмены опиоидов является лечение атропином [Кочмала М.Т., Пинаев А.С., 1973; Гофман А.Г. и др., 1986].

Атропин (обычно в виде 0,1 % раствора атропина сульфата) вводят дробно в различных дозах, которые определяются модификацией метода. В зависимости от дозы и индивидуальной реакции у больных под действием атропина развивается оглушение или делирий. Купирование вызванных атропином состояний обычно достигается с помощью антихолинэстеразных средств. Для подавления возникающего в структуре психоза психомоторного возбуждения нередко используются нейролептики.

В ряде случаев атропинокоматозная терапия опишной наркомании сменяется инсулинокоматозным лечением [Гофман А.Г. и др., 1986; Авруцкий Г.Я., Недува А.А., 1988].

По мере купирования атропинового психоза (в том числе и самопроизвольного) у больных зачастую значительно ослабевает или даже полностью исчезает абстинентная симптоматика.

Постпсихотический период в ряде случаев характеризуется вялостью и апатией, что можно рассматривать как опреде-

ленное благо для больных, так как подобные аффективные состояния характеризуются отсутствием или слабой выраженностью влечения к наркотику.

А.Г. Гофманом и Е.С. Лошаковым (1985) разработана методика купирования синдрома отмены опиоидов, основанная на преднамеренной провокации делирия с помощью внутривенного введения амитриптилина. Амитриптилин, введенный пациентам с ОАС, проявляет антихолинергические (атропиноподобные) свойства, что способствует развитию психоза. Лекарственный психоз купируется нейролептиками или антихолинэстеразными средствами. Постпсихотический период характеризуется вялостью, апатией, ослаблением или даже отсутствием влечения к наркотику. В методологическом отношении, таким образом, данный подход является своего рода аналогом атропинокоматозной терапии со свойственными ему преимуществами в виде существенного сокращения продолжительности ОАС и сглаженного течения постабстинентных расстройств.

Существуют также методы термического воздействия на ОАС, причем последнее может иметь полярный характер: охлаждение (криотерапия) или, напротив, нагревание мозга и организма больного в целом. Сторонники этих методов основываются на представлении о глубокой перестройке деятельности мозга в условиях экстремальных температур, которая позволяет больному преодолеть наркотическую зависимость.

Достоинства и недостатки метода. Одним из немногих, если не единственным, достоинством биологической терапии является существенное сокращение продолжительности синдрома отмены и уменьшение тяжести постабстинентных психических нарушений (отмечаемое не во всех случаях). Кроме того, биологические подходы предусматривают сравнительно небольшие лекарственные нагрузки или даже полное их отсутствие.

Главный недостаток большинства методик биологической терапии ОАС — грубое вмешательство в церебральный и экстрацеребральный гомеостаз с плохо изученными и мало предсказуемыми последствиями. Отсутствие достаточного количества научных исследований, подтверждающих безопасность биологической терапии, позволяет считать ее резервным способом лечения наркомании, граничащим с областью экспериментальной медицины.

Наличие в арсенале современной клинической медицины широкого спектра лекарственных препаратов и лечебных подходов позволяет рассматривать биологическую терапию ОАС не столько в качестве альтернативного метода лечения наркомании, сколько в качестве фрагмента истории наркологии.

Глава 7

ПРОТИВОРЕЦИДИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Противорецидивная терапия опиоидной зависимости включает три основных подхода¹:

- превентивное лечение налтрексоном;
- психофармакотерапия;
- заместительная терапия с применением официальных опиоидов.

Перечисленные подходы применяются как в изолированном, так и в комбинированном виде. Превентивное лечение налтрексоном и заместительная терапия опиоидными агонистами нередко дополняются психофармакотерапией.

7.1. Превентивная терапия налтрексоном

Продолжительное противорецидивное лечение налтрексоном основано на антагонистическом действии данного препарата в отношении опиоидных рецепторов и связанной с этим способности блокировать основные наркотические эффекты героина и других опиоидов-агонистов.

Рекомендуемая доза налтрексона составляет 50 мг в день (350 мг в неделю). Продолжительный период полувыведения препарата позволяет с успехом применять его не чаще 1 раза в сутки. Оптимальным является ежедневный прием налтрексона. В тех случаях, когда ежедневный прием препарата невозможен, допустимы пропуски продолжительностью в 1—2 дня, однако при этом однократные дозы лекарства удваиваются или даже утраиваются, с тем чтобы необходимая еженедельная доза налтрексона 350 мг оставалась неизменной.

Для большинства лиц с опиоидной зависимостью характерно негативное отношение к лечению налтрексоном. Даже в тех случаях, когда пациенты соглашались на проведение терапии, их «колеблющаяся установка» [Иванец Н.Н., 2002] на воздержание от наркотиков заставляет подвергать сомнению достоверность систематического приема препарата.

Условием эффективности превентивной терапии налтрексоном является контролируемый характер приема препарата. Контроль терапии обычно осуществляется родственниками больных, реже — медицинскими работниками в процессе амбулаторного наблюдения. Подконтрольность систематического приема налтрексона должна оговариваться с пациентами на ранних этапах терапии, при их поступлении в клинику в активной фазе болезни.

¹ Существуют также нелекарственные программы превентивной терапии наркомании, которые здесь не рассматриваются.

Даже при контролируемом характере терапии следует принимать во внимание, что многие больные путем различных ухищрений могут имитировать прием лекарств.

Многие больные, несмотря на информированность о неблагоприятном характере взаимодействия налтрексона и опиоидов, в ходе лечения совершают попытки возобновить наркотизацию. Нередко случается так, что, убедившись в отсутствии ожидаемых от наркотика эффектов, пациенты пытаются отказаться от дальнейшего приема препарата, чаще всего мотивируя отказ устойчивостью собственного выздоровления и отсутствием необходимости продолжения терапии (достаточно дорогостоящей в российских условиях). К числу других характерных надуманных поводов для отказа от лечения относятся плохая переносимость налтрексона, неприятный вкус, тошнота после приема препарата и др.

Следует отметить, что в ряде случаев у больных опиоидной наркоманией отмечается объективное снижение переносимости налтрексона, что проявляется 6 основными типами реакций: 1) цитолитическим синдромом с повышением сывороточной активности митохондриальных ферментов печени — АСТ, АЛТ, ГГТ; 2) снижением порога судорожной готовности; 3) гастроэнтерологическими симптомами (тошнотой, изжогой, болью в животе); 4) головной болью; 5) снижением настроения; 6) идиосинкразией к препарату.

За исключением реакций последнего типа, представляющих собой неразрешимую клиническую проблему, перечисленные лекарственные реакции, как правило, носят транзиторный характер и исчезают самопроизвольно либо при соответствующей медикаментозной коррекции. Например, цитолитический синдром с гиперферментемией (порой весьма значительной) чаще всего развивается в период адаптации к налтрексону, совпадающий с началом постабстинентного периода. Характерными для этой фазы болезни являются снижение иммунной защиты организма и ослабление многих компенсаторных систем, что, по-видимому, и способствует появлению цитолиза. Кроме того, назначению налтрексона обычно предшествует активная фармакотерапия, направленная на купирование ОАС и представляющая собой несомненный гепатотоксический фактор. Как правило, после всплеска повышения активности ферментов их сывороточные уровни нормализуются без специального лечения, что, видимо, следует объяснять уменьшением общего количества лекарственных препаратов в постабстинентном периоде и, возможно, восстановлением гипотетических компенсаторных механизмов.

В литературе имеются также единичные сообщения о таких побочных действиях и осложнениях терапии налтрексоном, как аллергические реакции, артралгии, снижение либидо, расстройства эякуляции, а также развитие тромбоцитопенической пурпур.

Необходимо принимать во внимание, что любые, даже самые убедительные мотивы для отказа от продолжения приема налтрексона в большинстве случаев указывают на намерение больных возобновить употребление наркотиков. Поэтому попытки уклонения от приема препарата должны вызывать настороженность как у медицинских работников, так и у родственников пациентов.

При попытках возобновления наркотизации в процессе лечения налтрексоном опиоиды-агонисты не оказывают характерного для них и притягательного для зависимых лиц психотропного действия и употребление наркотика, как правило, не вызывает никаких субъективных ощущений. Таким образом, благодаря блокирующему действию налтрексона прием наркотика не сопровождается подкрепляющим эффектом (reinforcing effect), создающим основу для формирования (или поддержания) наркотической зависимости.

Е.М. Крупичким и соавт. (2001) описан случай предотвращения смерти больного наркоманией, узнавшего о собственной ВИЧ-инфицированности и совершившего попытку самоубийства путем преднамеренной передозировки героина на фоне систематического приема налтрексона. Угнетение внешнего дыхания и других витальных функций у пациента не произошло благодаря блокирующему действию налтрексона на опиоидные рецепторы.

Иногда прием очередной дозы налтрексона, происходящий после употребления наркотика, вызывает тягостное состояние, идентичное проявлениям синдрома отмены опиоидов с характерной вегетативно-алгической симптоматикой. В ряде случаев реакции взаимодействия налтрексона и героина характеризуются крайне тяжелыми проявлениями, имитируя значительно более гипертрофированное, чем когда-либо прежде в жизни больных, состояние острой отмены наркотика. Опасаясь еще большего усугубления состояния, пациенты категорически отказываются от приема очередной порции препарата и признаются близким в происшедшем эксцессе.

Таким образом, попытки возвращения к употреблению наркотиков в процессе достоверного приема налтрексона в большинстве случаев так или иначе становятся известными окружению больных. Контролируемый прием налтрексона выполняет, помимо профилактической, еще и сигнальную функцию, часто позволяя правильно инструктированным родственникам больных вовремя распознать угрозу развития рецидива и принять меры, препятствующие этому. Без контроля приема препарата ценность метода существенно снижается.

Задача подконтрольного приема налтрексона, по нашему мнению, легче выполняется в России и некоторых других постсоветских государствах, чем в странах западной Европы

и в США. Это объясняется относительно более молодым, чем в западных странах, возрастом больных опиной наркоманией и возможностью более деятельного участия родителей пациентов в процессе их лечения и реабилитации. Необходимо оговориться, что эта точка зрения вызывает возражения у некоторых наших коллег, в том числе у профессора И.Н. Пятницкой и ведущего российского специалиста в области детско-подростковой наркологии А.В. Надеждина.

Будучи специфическим лигандом опиоидных рецепторов, налтрексон блокирует психотропные эффекты наркотиков опиоидного ряда. Блокирующее влияние препарата на другие — неопиоидные — ПАВ значительно менее выражено. Определенное исключение из этого правила представляет алкоголь. Под влиянием налтрексона эйфоризирующий эффект и другие проявления подкрепляющего действия этанола снижаются или полностью отсутствуют. Если контролируемый прием налтрексона при попытках употребления алкоголя не прекращается, то отдельные алкогольные эксцессы, как правило, не переходят в массивное злоупотребление. Негативное восприятие алкоголя усиливается благодаря тому, что после алкогольных эксцессов у больных нередко развивается атипичное похмельное состояние, напоминающее синдром отмены опиоидов (более подробно эти вопросы рассматриваются в главе 4).

Продолжительность лечения налтрексоном, как и других подходов к превентивной терапии, должна составлять не менее 6 мес. У авторов этой книги имеется опыт успешного лечения опиной наркомании налтрексоном продолжительностью более 5 лет.

Лечение налтрексоном легко комбинируется как с психофармакологическими подходами к превентивной терапии опиоидной зависимости, так и с нелекарственными методами реабилитации больных. Е.М. Крупницкий и соавт. (2003) сообщают о более высокой эффективности терапии в тех случаях, когда прием налтрексона дополняется назначением антидепрессантов или мемантина.

При продолжительном приеме налтрексона следует принимать во внимание два основных побочных эффекта препарата: гепатотоксическое действие и способность снижать порог судорожной готовности.

Несмотря на сравнительную редкость осложнений, для повышения безопасности лечения налтрексоном рекомендуется систематический контроль биохимических показателей и формулы крови, а также ЭЭГ-контроль.

Достоинства и недостатки метода. Назначение налтрексона в период стационарного лечения больных наркоманией существенно снижает риск внутрибольничного употребления опиоидов, а также риск опасных последствий этого употребления.

Своевременное начало систематического приема налтрексона способствует нормализации психофизического состояния пациентов в постабстинентном периоде наркомании, облегчает их включение в реабилитационные программы, снижает интенсивность влечения не только к опиоидам, но и к неопиоидным ПАВ, способствует общей редукции аддиктивных тенденций в поведении больных наркоманией.

К числу благоприятных свойств налтрексона относится отмеченная С.В. Литвинцевым (2002) способность уменьшать выраженность постабстинентных апатоабулических расстройств.

Охарактеризованная ранее сигнальная функция терапии налтрексоном позволяет родственникам больных вовремя распознать возобновление употребления наркотиков и принять меры к предотвращению развития стойкого рецидива опиоидной зависимости.

В отличие от программ заместительного лечения превентивная терапия опиоидными антагонистами позволяет добиться состояния полного воздержания от употребления ПАВ (drug-free state), представляющего необходимое и достаточное условие истинной ремиссии наркомании.

Одной из причин невысокой результативности метода является его непривлекательность для пациентов и связанные с этим частые случаи отказа от лечения (по нашему мнению, тенденции к уклонению от потенциально наиболее эффективных методов терапии вообще являются облигатной характеристикой больных наркоманией).

Такие потенциальные достоинства налтрексона, как продолжительное действие, высокая энтеральная биодоступность, антагонистические свойства, препятствующие проявлению подкрепляющего действия наркотиков и позволяющие предотвращать развитие рецидива наркомании, позволяли бы считать его идеальным средством для лечения опиоидной зависимости, если бы в целом ряде случаев они практически не сводились к нулю из-за нежелания больных принимать препарат.

По словам G.E. Bigelow и K.L. Preston (2000), налтрексон представляет «поучительный пример того, насколько огромным может быть несоответствие между фармакологической и клинической эффективностью».

7.2. Психофармакологические подходы

Как и активное применение психотропных лекарственных средств в лечении синдрома отмены опиоидов, поддерживающая психофармакотерапия в период ремиссии наркомании является традиционной для отечественной клинической практики.

Наиболее часто в программах противорецидивной терапии опиоидной зависимости используются нейрорептины и антидепрессанты.

Нейролептики обычно назначают в период купирования синдрома отмены. В постабстинентном периоде либо уменьшают дозы лекарств, либо мощные нейролептики заменяют препаратами с умеренными фармакологическими эффектами.

Собственный опыт применения нейролептиков в лечении опишной наркомании не позволяет нам отдать предпочтение отдельным представителям указанного фармакологического класса. В оптимальных подобранных с учетом индивидуальной чувствительности дозах различные нейролептики оказывают однотипное воздействие на психическое состояние больных. При этом, безусловно, следует подчеркнуть, что атипичные препараты новых поколений обладают существенными преимуществами перед классическими нейролептиками благодаря более высокой переносимости и достаточно выраженной (а в ряде случаев не уступающей таковой у традиционных препаратов) способности влиять на психопатологические синдромы непсихотических регистров.

Бесспорной эффективностью в лечении затяжных психопатологических состояний у больных опишной наркоманией обладают нейролептики пролонгированного действия.

Как уже указывалось в предыдущей главе, противосудорожные средства с нормотимическими свойствами, обнаруживающие определенную эффективность в превентивной терапии алкоголизма, практически не влияют на эмоциональное состояние и влечение к наркотикам у лиц с опиоидной зависимостью.

В связи со значительной предрасположенностью больных опишной наркоманией к формированию лекарственной зависимости назначение препаратов снотворно-седативной группы на отдаленных этапах отвыкания от наркотиков без крайней необходимости мы считаем недопустимым.

7.3. Поддерживающее лечение метадонотом и другие программы заместительной терапии

Одним из наиболее распространенных в США и европейских странах подходов к превентивной терапии наркомании является стратегия поддерживающей терапии, основанная на замещении «уличного» героина официальными наркотическими анальгетиками. Средства заместительной терапии обычно являются более слабыми опиоидами и обладают менее выраженными наркогенными свойствами по сравнению с героином¹.

¹Исключение представляют программы, основанные на замещении «уличного» героина официальным диацилморфином.

Замещение запрещенных наркотиков наркотическими анальгетиками призвано выполнять следующие основные задачи.

1. Устранение фактора нестерильного парентерального введения наркотиков. Кустарно приготовленный и содержащий неизвестные примеси «уличный» героин больные вводят внутривенно, а изготовленные промышленным способом и химически чистые опиоиды-заместители можно назначить внутрь (метадон) или сублингвально (бупренорфин). Отсутствие нестерильной наркотизации в значительной степени снижает риск развития сопутствующих наркомании инфекционных заболеваний, в первую очередь вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции.

2. Уменьшение риска смертельной передозировки наркотика. В отличие от «уличного» героина с характерным для него неопределенным и не поддающимся контролю содержанием диацетилморфина опиоиды-заместители назначаются в определенных и контролируемых дозах.

3. Устранение потребности в запрещенных наркотиках. Считается, что метадон, назначаемый в индивидуально достаточных дозах, снижает или полностью устраняет влечение к героину. Кроме того, показано, что метадон за счет конкурентного связывания с опиоидными рецепторами препятствует проявлению наркотических эффектов принятого на его фоне героина, оказывая таким образом блокирующее влияние на рецепторы. Аналогичным свойством обладает LAAM и в еще большей степени — бупренорфин.

4. Снижение криминальной активности больных и повышение их легальной занятости. В связи с тем что участникам программ поддерживающего лечения гарантирован регулярный контролируемый отпуск опиоидов-заместителей, устраняется потребность в совершении преступлений, целью которых является получение средств, необходимых для приобретения очередной дозы «уличных» наркотиков. Компенсированный за счет контроля дозы характер опиоидной зависимости способствует повышению трудоспособности и профессиональной занятости больных.

5. Улучшение общего состояния здоровья потребителей наркотиков. Контролируемый прием химически чистых и неинфицированных опиоидов в ограниченных дозах позволяет стабилизировать и компенсировать опиоидную зависимость, что закономерно способствует некоторому улучшению психического и физического здоровья, а также неврологических функций зависимых лиц.

Результаты многочисленных исследований показывают, что благодаря выполнению перечисленных задач удастся достичь некоторого снижения остроты, но, безусловно, не полного разрешения медико-социальной проблемы опиоидной зависимости.

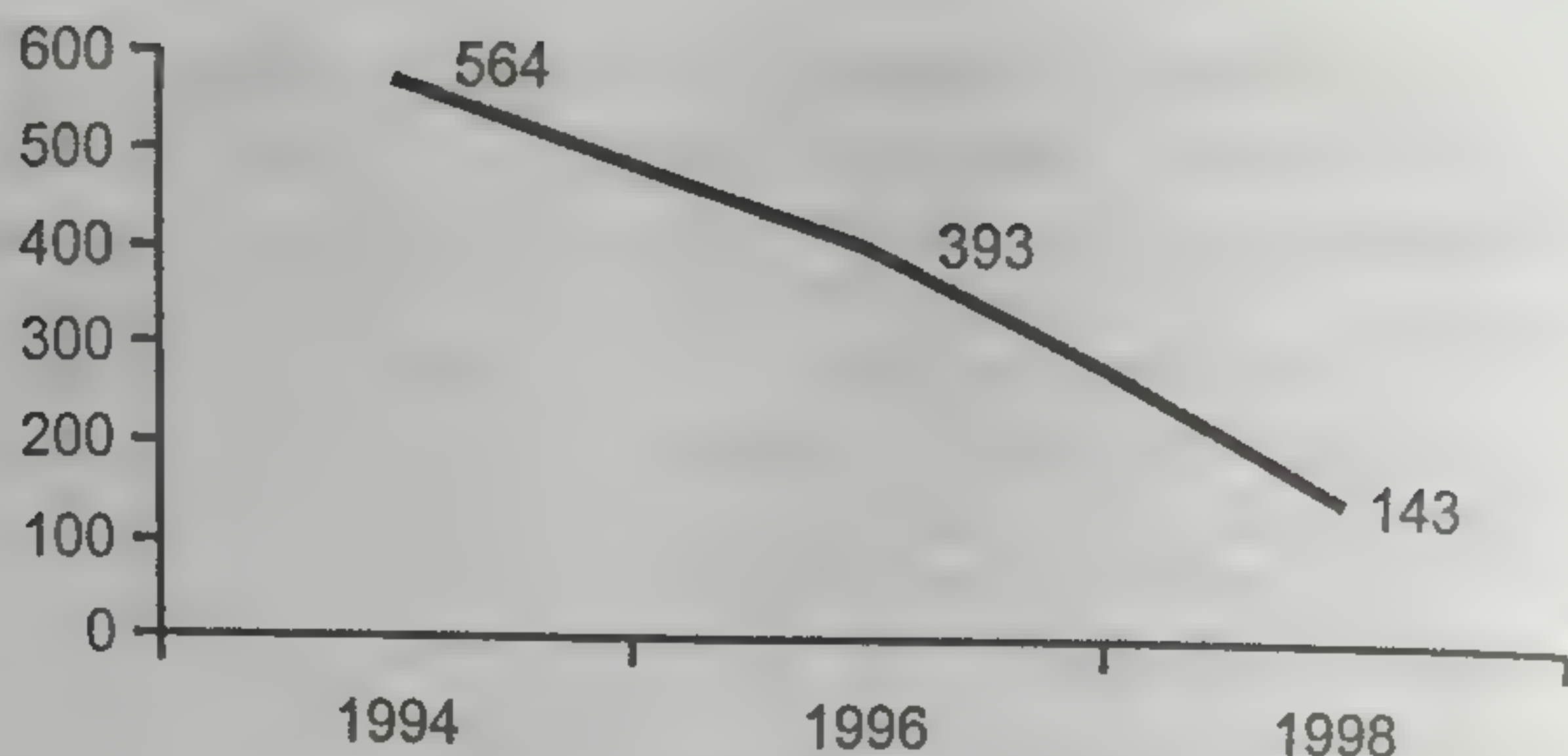


Рис. 2. Динамика смертности от передозировок во Франции в 1994—1998 гг. [Lepere B. et al., 2001].

По оси абсцисс — годы; по оси ординат — число передозировок с летальным исходом.

Включение в программы заместительной терапии ПИН позволяет добиться у них снижения частоты ВИЧ-инфекции в 2—4 раза [De La Fuente L. et al., 2003; Metzger D.S., 2003; Avants S.K. et al., 2004]. Успешная реализация метадоновых программ не только способствует снижению частоты употребления запрещенных наркотиков, но и коррелирует с высокой степенью соблюдения режима антиретровирусной терапии как основного метода лечения ВИЧ-инфекции [De Castro S., Sabate E., 2003].

По данным М. Auriasombe (2003), во Франции после введения программ поддерживающей терапии бупренорфином и метадоном распространенность ВИЧ-инфекции в популяции больных наркоманией менее чем за 10 лет уменьшилось втрое — с 30 до 10 %. Необходимо, однако, отметить, что распространенность ВГС в той же среде и за тот же период возросла с 60 до 75 %.

Ф. Vocci (2003), основываясь на данных исследования распространенности ВИЧ-инфекции у ПИН — жителей Нью-Йорка, сообщает, что этот показатель составляет 47 % у больных наркоманией, не получивших никакого лечения, и снижается до 6 % у лиц, удерживающихся в программе заместительной терапии метадоном в течение 5 лет и все это время не употребляющих запрещенных наркотиков.

В соответствии с данными В. Лепере и соавт. (2001) применение программ заместительного лечения метадоном и бупренорфином во Франции привело к последовательному уменьшению количества летальных передозировок в 1994—1998 гг. на 74,6 % (рис. 2).

Применение различных паллиативных подходов, существующих в рамках стратегии «снижения вреда», позволило добиться снижения употребления героина и других инъекцион-

ных наркотиков при относительном увеличении случаев злоупотребления каннабиноидами в Швейцарии и во многих других странах Европы [De Preux E. et al., 2004].

Т. Haig (2003), основываясь на результатах терапии метадон в тюрьмах Австралии и Канады, сообщает о снижении употребления заключенными ПАВ, в том числе героина и других инъекционных наркотиков, и обосновывает необходимость повсеместного использования метадонных программ в пенитенциарных учреждениях.

Включение больных в программы заместительной терапии в соответствии с одним из принципов данной стратегии должно проводиться при неэффективности альтернативных лечебных подходов, ориентированных на полное воздержание от ПАВ. Вместе с тем мировая практика лечения наркомании и наши собственные наблюдения [Сиволап Ю.П. и др., 2003] показывают, что данный принцип соблюдается далеко не всегда и заместительная терапия опиоидными агонистами как метод лечения наркомании при обращении больных за врачебной помощью в ряде стран является практически безальтернативной.

Поддерживающая терапия метадон

Наиболее распространенным вариантом заместительного типа превентивной терапии опиоидной зависимости является поддерживающая терапия метадон (methadone maintenance therapy — ММТ).

Метадон был предложен для заместительного лечения героиновой наркомании американскими исследователями V. Dole и M. Nyswander, впервые применившими его в лечении героиновой зависимости в Рокфеллеровском институте медицинских исследований (Rockefeller Institute for Medical Research) в 1963—1964 гг.

В последующие годы программы продолжительного лечения метадон получили широкое распространение вначале в США, а затем и во многих других странах мира. Так, только в 1972 г. в США метадон был назначен примерно 50 000 больных, а в 1999 г. приблизительно 115 000 лиц с героино-зависимостью было включено в программы поддерживающей терапии метадон в 750 клиниках 40 из 50 американских штатов [Gossop M., 1978; Dole V.P., 1999]. Одновременное лечение метадон в США проходят не менее 90 000 пациентов [Bigelow G.E., Preston K.L., 2000].

Существует две основные модели ММТ: с низкими (не более 30 мг) и высокими дозами метадона (от 60 до 120 мг, а в ряде случаев — до 180 мг). В обоих случаях метадон назначается внутрь (в таблетках или жидких лекарственных формах).

Отмена метадона проводится постепенно и, как правило, путем дробного уменьшения концентрации вещества в жидкой

лекарственной форме. Однако, как показывают некоторые исследования, психофизическая зависимость от метадона представляет серьезные затруднения для планируемого выхода больных из метадоновых программ [D'Aunno T., Pollack H.A., 2002; Kleber H.D., 2003].

Многие пациенты, в том числе наблюдавшиеся авторами этой книги, признают, что психический компонент зависимости от метадона превосходит физический компонент, в то время как и последний нельзя признать малозначащим.

Вопреки утверждениям апологетов ММТ об умеренных наркотических свойствах метадона в сравнении с героином, психофизическая зависимость от метадона по ряду показателей не уступает героиновой зависимости либо даже превосходит ее.

Собственный опыт сравнительного анализа клинических проявлений и динамики состояний отмены метадона и героина показал, что абстинентный синдром у реципиентов метадоновых программ имеет более затяжное и менее предсказуемое течение, чем абстинентный синдром у больных героиновой наркоманией. Психическое состояние больных в период критической отмены метадона характеризуется тяжелыми и затяжными расстройствами невротического спектра, среди которых доминируют стойкие тревожно-ипохондрические состояния и нарушения сна. Купирование синдрома отмены метадона требует применения более высоких суточных и общих курсовых доз клонидина и других лекарственных препаратов, чем купирование синдрома отмены героина [Сиволап Ю.П. и др., 2003]. Указанные клинические особенности абстинентных состояний, безусловно, объясняются фармакокинетическими свойствами метадона (в частности, характером его рецепторных ассоциаций). Результаты проведенного нами исследования позволяют подвергать сомнению декларируемую некоторыми авторами легкость преодоления зависимости от метадона реципиентами ММТ, тем более в амбулаторных условиях.

Полученные нами данные согласуются с результатами ряда других исследований. F. Tretter и соавт. (1998) сообщают о затяжных психических нарушениях у больных с зависимостью от кодеина и метадона после проведения УРД (авторы обозначают описанные ими расстройства как абстинентные состояния, что, с нашей точки зрения, не вполне правомерно, правильнее было бы говорить о постабстинентных или псевдоабстинентных состояниях). По их данным, в 5 из 88 случаев купирования метадоновой зависимости с помощью ускоренных техник детоксикации состояние больных требовало длительного стационарного лечения.

Трудно преодолимым препятствием для прекращения приема метадона является характерная для больных с любыми формами опиоидной зависимости *фобия отмены* (abstinence fear), принимающая у реципиентов ММТ форму «страха де-

токсикации»
2003; Milby J.
Возможно,
в определен
больных о за
занными с
По-видимому
сле прекраще
мере часть м
лению героин
Участники
ются на соде
биологически
фин, являющ
водом для от
Эффектив
тогда замести
хающих диск
внедрения м
Статистическ
речивы, что,
скими различ
пнальными п
Несмотря
тельной стра
ществование
ся ММТ, в м
не более 14
наркоманией
В. Brands
ние доступн
что позволяе
гии и выте
ММТ станов
филя и част
ные авторы
точку зрения
становятся п
диктивными
адаптации, к
методами, о
Отношен
вестной мер
этом смысл
попытка мэ
центры ММ
Кроме м
логии,

токсикации» (detoxification phobia) [Сиволап Ю.П. и др., 2003; Milby J.B. et al., 1994; Eklund C. et al., 1997].

Возможно, тяжесть психической зависимости от метадона в определенной мере объясняется информированностью больных о затяжном характере состояния его отмены и связанными с этим стойкими невротическими ожиданиями. По-видимому, проявлениями синдрома отмены метадона после прекращения его приема следует объяснять по крайней мере часть многочисленных случаев возвращения к употреблению героина.

Участники метадоновых программ периодически тестируются на содержание метаболитов запрещенных наркотиков в биологических жидкостях. Положительная реакция на морфин, являющийся метаболитом героина, обычно служит поводом для отказа больному в дальнейшей терапии метадоном.

Эффективность лечения метадоном и сама философия метода заместительной терапии являются предметом неутрачивающих дискуссий в течение последних 40 лет, со времени внедрения метадоновых программ в клиническую практику. Статистические данные о результативности терапии противоречивы, что, по-видимому, обусловлено не только методическими различиями в проведении исследований, но и принципиальными позициями ученых.

Несмотря на потенциальную привлекательность заместительной стратегии для лиц с опиоидной зависимостью и существование в США около 900 центров, в которых проводится ММТ, в метадоновых программах в этой стране участвует не более 14 % от общего количества больных героиновой наркоманией [Brust J.C.M., 2004].

В. Brands и соавт. (2002) отмечают значительное повышение доступности заместительных программ в США и Канаде, что позволяет говорить об экспансии данной лечебной стратегии и вытеснении альтернативных подходов. Применение ММТ становится предметом юрисдикции врачей общего профиля и частнопрактикующих специалистов. Прочитированные авторы также отмечают (и мы полностью разделяем эту точку зрения), что реципиентами метадоновых программ часто становятся пациенты с относительно доброкачественными аддиктивными расстройствами и высоким уровнем социальной адаптации, которые могли бы рассчитывать на успех в лечении методами, ориентированными на полный отказ от ПАВ.

Отношение к заместительному лечению наркомании в известной мере является вопросом идеологии. Показательной в этом смысле является предпринятая в 1998 г. безуспешная попытка мэра Нью-Йорка Рудольфо Джулиани закрыть все центры ММТ, организованные в 11 больницах города.

Кроме многих врачей, специализирующихся в области наркологии, и критически настроенных аналитиков, к числу

наиболее последовательных противников ММТ относятся приверженцы течения «антипсихиатрии», а также организаторы и члены обществ «анонимных наркоманов».

Исследования показывают, что почти 60 % лиц, прекративших прием метадона в рамках заместительной терапии, спустя полгода возвращаются к употреблению «уличных» наркотиков. Через год доля таких пациентов превышает 80 % [Ball J.C., Ross A., 1991; цит. по F. Vocci, 2003; Lenne M., 2001]. Примечательно признание основоположника и последовательного пропагандиста метода ММТ V.P. Dole (1973) в том, что до 90 % больных наркоманией возвращаются к злоупотреблению героином после завершения метадоновых программ.

Несмотря на очевидную неоднозначность оценок эффективности обсуждаемой стратегии, апологеты заместительной терапии считают ММТ «лучшим по результативности» методом лечения героиновой наркомании [Dole V.P., 1999; Tagliamonte A., 1999; Kreek M.J., 2000].

Сторонники ММТ справедливо указывают, что метадон сохраняет жизнь многим сотням тысяч больных героиновой наркоманией, главным образом благодаря профилактике ВИЧ-инфицирования. Неоспоримая правота сторонников ММТ заключается и в указании на крайне низкую результативность лечебных программ, ориентированных на полное воздержание от ПАВ.

Критически настроенные аналитики проблемы подчеркивают, что стратегия ММТ предполагает не более чем замену одного наркотика другим, обрекая больных на «химическое рабство» и лишая их надежды на полное воздержание от опиоидов. Их оппоненты возражают, что если необходимо выбирать между пожизненным употреблением относительно безопасного наркотика (метадона) и непредсказуемым злоупотреблением опасным наркотиком (героином), то выбор для лиц с непредвзятой точкой зрения очевиден.

Определенного интереса заслуживает опубликованное в 1988 г. письмо к редактору «*The New England Journal of Medicine*». Анонимный корреспондент, представившийся профессиональным провизором, страдающим героиновой наркоманией и находящимся в стадии выздоровления, оппонирует основным положениям обзорной статьи R.G. Neuman, годом раньше опубликованной в том же журнале и в целом положительно оценивающей практику применения метадоновых программ. Анонимный автор указывает на отрицательные стороны ММТ, представляющей собой «замену одного пристрастия другим, не лучшим, чем исходное». Успехом терапии, указывается в письме, является «воздержание, но не замещение». Признаком истинного выздоровления, по мнению корреспондента, отказывающегося ММТ в праве называться методом лечения, является «свобода от приема препаратов,

так или иначе влияющих на настроение». Несмотря на определенную (хотя и вполне объяснимую) аффектированность процитированных высказываний, представленной автором письма общей оценке эффективности метадоновых программ сложно отказать в обоснованности.

Нельзя не отметить весьма тенденциозный характер аргументации, применяемой апологетами ММТ в дискуссиях о целесообразности метадоновых программ. Например, В. Stimmel и M.J. Kreek (2000) утверждают, что «научные данные о нейробиологии аддиктивного поведения все больше и больше позволяют логически обосновать предпочтительность заместительных подходов к терапии опиоидной зависимости». По нашему мнению, логическое обоснование ММТ и других методов заместительной терапии может строиться на основе анализа течения и прогноза наркомании, оценки результативности альтернативных подходов к лечению и других данных подобного же рода, тогда как существующие знания о нейробиологических закономерностях аддиктивного поведения никак не могут служить аргументом в дискуссии о предпочтительности опиоидного замещения в лечении героиновой зависимости.

Не вполне правомочным, по нашему мнению, является обоснование необходимости применения ММТ сторонниками концепции опиоидной зависимости как «метаболического» заболевания [Dole V.P., Nyswander M.E., 1976; Maremmani I., 1999; Tagliamonte A., 1999]. В соответствии с этой концепцией продолжительный (а в ряде случаев и пожизненный) прием опиоидов зависимыми лицами определяется «метаболической» необходимостью, подобно той, что лежит в основе длительного заместительного лечения других хронических (не относящихся к кругу аддиктивных) болезней, например подагры или сахарного диабета.

Уподобление наркомании хроническим висцеральным заболеваниям, обусловленным нарушениями обмена, трудно признать в достаточной мере обоснованным. В период острых проявлений синдрома отмены опиоидов (а также абстиненции или другого ПАВ, вызвавшего зависимость), а также в ранней фазе постабстинентного периода «метаболическая» потребность в их повторном приеме не вызывает сомнений. Можно предполагать наличие остро возникающих резидуальных гомеостатических расстройств при так называемых псевдоабстинентных состояниях (само существование или по крайней мере научная трактовка которых является предметом дискуссий). Не вызывает, однако, сомнений, что на отдаленных этапах отвыкания от наркотика (в том числе при длительном вынужденном воздержании) «метаболическая» потребность в нем исчезает и рецидив злоупотребления объясняется исключительно субъективной потребностью в наркотике, т.е. исключительно субъективной потребностью в наркотике, а от-
первичным влечением к нему как психопатологическим, а от-

нюдь не «метаболическим» феноменом. Очевидно, что при болезнях внутренних органов, обусловленных обменными нарушениями (в частности подагре и сахарном диабете), которые в отличие от наркомании не относятся к болезням воли, подобная реституция невозможна.

Не вызывает сомнений, что непреодолимый характер влечения к наркотику, злокачественное течение и крайне неблагоприятный прогноз наркомании обусловлены (по крайней мере в части «ядерных» случаев) особой генетической предрасположенностью и связанными с ней особыми профилями нейрохимических нарушений, предрасполагающих к злоупотреблению ПАВ. Несмотря на эти объективные данные, подтвержденные результатами многочисленных исследований, мы не считаем восполнение гипотетического «метаболического дефицита» у лиц с опиоидной зависимостью путем многолетнего (и тем более пожизненного) приема опиоидов-заместителей безальтернативным способом решения этой, вне всякого сомнения, сложной проблемы.

В связи с тем что опиоидная зависимость при замещении запрещенных наркотиков метадонем не исчезает, а лишь смягчается, многие симптомы систематической интоксикации сохраняются у реципиентов ММТ.

Типичными для лиц, принимающих метадон в назначенных дозах и не употребляющих запрещенные наркотики, являются характерные для наркотического опьянения снижение уровня сознания и «клевки носом» [Winger G. et al., 1992].

Нарушение нейромоторики под действием метадоны препятствует вождению автомобиля [Staak M. et al., 1993]. Характерное для интоксикации любыми μ -агонистами снижение остроты зрения, стигматизирующее общее психофизическое действие метадоны, препятствует выполнению реципиентами ММТ профессиональных обязанностей во многих сферах деятельности.

У потребителей официального метадоны отмечаются типичные для опиоидов нарушения архитектуры ночного сна и более высокая, чем в популяции, частота синдрома ночного апноэ [Teichtahl H. et al., 2001].

Наконец, хроническая интоксикация метадонем (хотя и в меньшей степени, чем интоксикация героином) способствует развитию широкого спектра иммунных, висцеральных и неврологических поражений, описанных в главе 5.

Многочисленные исследования (как и наши собственные клинические наблюдения) показывают, что, вопреки утверждениям сторонников метадоновых программ, ММТ не препятствует употреблению «уличных» опиоидов и других запрещенных наркотиков. Одной из наиболее серьезных проблем ММТ является злоупотребление алкоголем, производными бензодиазепина, а также кокаином. Наконец, нельзя не при-

нимать во внимание возможность перераспределения метадона в сферу незаконного оборота наркотиков и нередкие случаи злоупотребления препаратом. Примечательно, что, как уже указывалось в главе 2, в 1973 г. в Нью-Йорке было зарегистрировано больше смертей, связанных со злоупотреблением метадонем, чем смертей, связанных с собственно героиновой зависимостью [O'Brien R. et al., 1999].

Достоинства и недостатки метода. Преимущества метадонных программ определяются подробно охарактеризованным ранее уменьшением тяжести медицинских и социальных последствий наркомании, которое достигается при замене парентерального введения «уличного» героина пероральным приемом официального метадона.

Главным и безусловным недостатком ММТ является, по нашему мнению, неоправданно расширительное и чрезмерно продолжительное применение метадона, приводящее к своего рода консервации опиоидной зависимости у пациентов, потенциально способных к полному воздержанию от ПАВ.

В связи с тем что собственно аддиктивные синдромы как психофизиологический феномен практически не меняют своей модальности при замещении героина метадонем и лечебная стратегия носит заместительный характер, ММТ должна рассматриваться не в качестве разновидности превентивной терапии (в связи с отсутствием истинной ремиссии болезни), а в качестве паллиативной лечебной меры либо переходного этапа к полному воздержанию от приема ПАВ.

Эффективность этого подхода, вероятно, может повышаться при его применении к пациентам с неблагоприятным и относительно неблагоприятным прогнозом болезни.

Следует заметить, что в соответствии с психофармакологическим профилем препарата, метадон *per se* и даже в сочетании с психотерапией (вне зависимости от применяемой дозы) вряд ли способен, вопреки некоторым представлениям [Greese C.D., Nickolson B., 1980; Kreek M.J., 1992], эффективно влиять на психопатологические проявления наркомании, тяжесть которых во многом определяет течение и прогноз болезни. Иными словами, наркотический анальгетик, являющийся агонистом опиоидных рецепторов и оказывающий влияние на опиоидный метаболизм, может проявить только эффекты, в принципе свойственные представителям данного фармакологического класса, и было бы неправомерным рассчитывать на проявление этим препаратом иных, в том числе психотропных, фармакологических свойств.

Оценивая научную проблему феномена опиоидной зависимости в целом, следует отметить, что расширенное применение метадонных программ за рубежом затрудняет систематическую интерпретацию международного опыта изучения клинических проявлений, эффективности лечения и прогно-

за болезни, так как большинство зарубежных исследований проводится на основе наблюдения реципиентов ММТ, а не интактных больных наркоманией и не абстинентов. В известной мере можно считать, что использование ММТ привело к возникновению частичного ятрогенного патоморфоза болезни в популяции лиц, страдающих опиоидной зависимостью.

Поддерживающая терапия LAAM

Заместительная терапия с применением LAAM проводится по тем же показаниям, что и лечение метадонем. Продолжительность периода отсутствия абстинентной симптоматики и блокады наркотических эффектов запрещенных опиоидов под влиянием LAAM достигает 72 ч. Благодаря пролонгированному фармакологическому действию препарат назначают 3 раза в неделю — обычно в понедельник, среду и пятницу, причем в пятницу доза лекарства повышается на 30—40 % для более эффективного предотвращения развития абстинентной симптоматики в последующие трое суток [Bigelow G.E., Preston K.L., 2000]. В редких, наиболее благоприятных, случаях LAAM эффективен при использовании 2 раза в неделю.

Считается, что LAAM в дозе 1,2—1,3 мг, применяемый 3 раза в неделю, эквивалентен 1 мг метадона при ежедневном приеме. В типичных случаях поддерживающие дозы LAAM, достигаемые путем постепенного повышения в течение 2—4 нед, составляют от 70—70—100 мг до 100—100—140 мг [Bigelow G.E., Preston K.L., 2000].

В связи с замедленными фармакокинетическими характеристиками стабилизация состояния больных с синдромом отмены героина при использовании LAAM происходит позже, чем при лечении метадонем, в среднем за 9 дней по сравнению с 5 днями [Brust J.C.M., 2004].

Несмотря на недостаточно полное купирование абстинентных симптомов у некоторых больных, особенно в начале лечения, LAAM не назначается ежедневно во избежание токсических реакций, которые могут быть обусловлены неожиданным усилением действия препарата, связанным с накоплением его активных метаболитов (фармакокинетика LAAM подробно рассматривается в главе 2). Слишком быстрое наращивание дозы препарата сопровождается высокой частотой случаев угнетения дыхания [Eissenberg T. et al., 1999]. Отмечены случаи возникновения желудочковой тахикардии под влиянием высоких доз LAAM [Deamer R.L. et al., 2001].

Продолжительная заместительная терапия LAAM в большей степени, чем метадоновые программы, способствует уменьшению употребления запрещенных наркотиков [Glantz M. et al., 1997].

Достоинства и недостатки метода. Существенным отличием LAAM от метадона является отсроченное начало и мед-

ленное развитие фармакологического действия, кривая которого носит сглаженный характер, и особенно (что нетипично для большинства лекарственных средств) при парентеральном введении. Этими качествами препарата объясняются слабая выраженность эйфоризирующего действия и низкая величина наркогенного потенциала. Препарат редко перераспределяется в сферу незаконного оборота ПАВ и подвергается немедицинскому употреблению, что выгодно отличает его от метадона. Благодаря тем же фармакокинетическим особенностям препарат назначается реже, чем метадон, что облегчает выполнение лечебных программ.

С другой стороны, замедленное развитие терапевтических эффектов LAAM в ряде случаев обуславливает недостаточное влияние на абстинентную симптоматику у больных наркоманией, их неудовлетворенность лечением и более частое, чем у реципиентов ММТ, выбывание из лечебных программ на ранних этапах терапии [Johnson R.E. et al., 2000]. Недостаточное купирование абстинентных симптомов на начальных этапах терапии нередко провоцирует больных на дополнительное употребление героина. Постепенное накопление и в ряде случаев неожиданное для пациентов усиление опиоидных эффектов активных метаболитов LAAM при их взаимодействии с «уличными» опиоидами повышает риск опасной передозировки.

По мнению P.G. O'Connor и D.A. Fiellin (2000), для большинства больных героиновой наркоманией преимущества поддерживающей терапии LAAM превосходят ее недостатки и недостаточно широкое применение этого подхода в США «главным образом объясняются бюрократическими препятствиями» [цит. по J.C.M. Brust, 2004].

Поскольку идеология и способы лечения LAAM аналогичны таковым при использовании метадона, основные положительные и отрицательные стороны данного подхода соответствуют достоинствам и недостаткам ММТ. Главными недостатками программ продолжительного лечения с использованием LAAM являются их паллиативный характер, формирование у больных стойкой вторичной наркотической зависимости и отсутствие истинной в привычном для нас понимании ремиссии наркомании.

Поддерживающая терапия бупренорфином

Поддерживающая терапия бупренорфином (buprenorphine maintenance treatment — BMT) как альтернатива метадоновым программам наиболее распространена во Франции, где она применяется с середины 90-х годов XX в.

В 1996 г. во Франции было предпринято двухлетнее исследование эффективности BMT с участием 105 врачей общей практики, наблюдавших 919 больных героиновой наркоманией.

нией. Результаты исследования позволили вынести заключение о «значительном улучшении социальной адаптации» и «значительном снижении употребления “уличных” наркотиков» при использовании бупренорфина в высоких дозах [Fhima A. et al., 2001].

В 2002 г. получено разрешение FDA на применение заместительной терапии героиновой зависимости с использованием бупренорфина в США.

К преимуществам бупренорфина как парциального опиоидного агониста относятся умеренные (по сравнению с морфином и другими полными μ -агонистами) респираторные эффекты, менее выраженные наркогенные свойства, замедленное развитие толерантности, незначительное влияние на гемодинамику, невысокая способность подавлять кишечную моторику [Звартау Э.Э., 2003].

Наиболее часто суточная доза бупренорфина в рамках ВМТ составляет 8–16 мг, а в некоторых программах достигает 32 мг [Augiasombe M., 2003]. Эти дозы препарата достаточны для предотвращения синдрома отмены у реципиентов лечебных программ и блокады наркотических эффектов «уличного» героина. Считается, что доза 6–8 мг бупренорфина при длительном поддерживающем лечении наркомании эквивалентна 60 мг метадона [Amass L. et al., 1996; Welsh C.J. et al., 2002].

Некоторые программы поддерживающей терапии, благодаря продолжительному фармакологическому действию бупренорфина, предусматривают его назначение 3 раза в неделю [O'Connor P.G. et al., 1998; Schottenfeld R.S. et al., 1998]. P.R. Mattick и соавт. (2003) на основании результатов двойного слепого исследования сравнительной эффективности ММТ и ВМТ, проводившегося у 405 больных героиновой наркоманией, считают такой режим оптимальным.

Результаты исследований сравнительной эффективности ММТ, длительного опиоидного замещения с помощью ЛААМ и поддерживающей терапии бупренорфином носят противоречивый характер [Brust J.C.M., 2004]. По мнению некоторых исследователей, компетентность которых не вызывает сомнений, эффективность поддерживающей терапии бупренорфином сопоставима с эффективностью метадоновых программ при использовании препаратов в эквивалентных дозах [Strain E.C. et al., 1994; O'Brien C.P., 1996].

Подобно тому, как реципиенты метадоновых программ нередко увеличивают назначенную дозу метадона за счет препарата, циркулирующего в сфере незаконного оборота ПАВ, участники ВМТ также склонны к несанкционированному наращиванию дозы бупренорфина [Amass L. et al., 1996; Carrieri M.P. et al., 2003].

Относительно высокая частота немедицинского употребления бупренорфина во Франции объясняется широкой рас-

пространен
торных фор
рат у врачей
Как прав
назначенны
ском употре
внутривенно

А. Bergs
патита у 4
цинского
гулярного
было отме
13–50 раз
инфициро
врачом суб
небольшим
до тяжелое
ром и пан
ной жиров

Инноваци
иновой зави
рата, содержа
виде таблеток
подкрепляющ
тических ана
ется значите
лее внутриве
локсона пра
приеме в свя
команией, п
норфина и
эффект путе
ренных в вод
ствие не раз
ров налоксо
внутривенно
на, аффинит

Некоторые
отношение
чей, так и б
Schottenfeld
тому, это о
метода. Кро
больных к п
умеренными

¹ Под назва
ванием «R

пространенностью программ ВМТ, преобладанием амбулаторных форм лечения и наличием права выписывать препарат у врачей общей практики [Obadia Y. et al., 2001].

Как правило, растолченные таблетки бупренорфина, предназначенные для сублингвального приема, при немедицинском употреблении растворяют в воде для последующего внутривенного введения.

А. Berson и соавт. (2001) описывают развитие острого гепатита у 4 больных, инфицированных HCV, после немедицинского внутривенного введения бупренорфина на фоне регулярного сублингвального приема в рамках ВМТ. У больных было отмечено повышение сывороточной активности АЛТ в 13—50 раз, у 3 из них развилась желтуха. У 5-го больного, инфицированного HCV и HIV-1, на фоне рекомендованного врачом сублингвального приема бупренорфина в сочетании с небольшими дозами парацетамола и аспирина остро возникло тяжелое поражение печени с желтухой, хлопающим тремором и панлобулярным гепатонекрозом на фоне мелкокапельной жировой дистрофии печени.

Инновационным подходом к заместительной терапии героиновой зависимости является поддерживающий прием препарата, содержащего бупренорфин и налоксон, изготовленного в виде таблеток для сублингвального приема¹. Положительное подкрепляющее действие бупренорфина, как и других наркотических анальгетиков, при сублингвальном приеме проявляется значительно меньше, чем при внутримышечном и тем более внутривенном введении. Антагонистическое действие налоксона практически не проявляется при сублингвальном приеме в связи с низкой биодоступностью. Если больные наркомагией, принимающие комбинированный препарат бупренорфина и налоксона, стремятся повысить его наркогенный эффект путем внутривенного введения растолченных и растворенных в воде таблеток, то специфическое наркотическое действие не развивается в связи с блокадой опиоидных рецепторов налоксоном, обладающим высокой биодоступностью при внутривенном введении и более сильным, чем у бупренорфина, аффинитетом к μ -рецепторам.

Некоторые исследователи констатируют настороженное отношение к лечению бупренорфином со стороны как врачей, так и больных наркомагией [O'Connor P.G. et al., 1998; Schottenfeld R.S. et al., 2000; Holopainen A., 2003]. По-видимому, это отношение объясняется относительной новизной метода. Кроме того, возможно, что негативизм некоторых больных к программам лечения бупренорфином определяется умеренными наркогенными свойствами препарата.

¹ Под названием «Suboxone» препарат производится во Франции компанией «Reckitt Benckiser».

Можно высказать предположение, что противоречивые данные об эффективности заместительной терапии бупренорфином во многом обусловлены различиями применяемых лечебных методик. Данный подход имеет значительно более короткую историю, чем ММТ; возможно, совершенствование как самих терапевтических процедур, так и контроля их исполнения будет способствовать повышению общей эффективности метода.

Достоинства и недостатки метода. Главные преимущества лечебных программ с использованием бупренорфина обусловлены его парциальной опиоидной активностью. Относительно невысокий наркогенный потенциал бупренорфина ограничивает частоту его немедицинского употребления (хотя в некоторых странах, как указано в главе 2, зарегистрированы случаи массивного контрабандного ввоза бупренорфина в страны, где он не производится и не применяется, а также выявление препарата в сфере незаконного оборота ПАВ в тех странах, где он разрешен к клиническому применению). «Потолочное действие» (ceiling effect) бупренорфина снижает риск смертельной передозировки в случаях несанкционированного употребления.

Главным недостатком этого подхода является общий для всех заместительных программ лечения наркомании паллиативный характер противорецидивных мероприятий.

Определенные технические неудобства применения программ лечения бупренорфином связаны со сложностью осуществления контроля сублингвального приема препарата.

Необходимо отметить, что небольшая продолжительность международного опыта применения поддерживающей терапии бупренорфином не позволяет в должной мере оценить положительные и отрицательные стороны указанного подхода в сравнении с аналогичными лечебными программами, в первую очередь с ММТ.

Применение бупренорфина как альтернативы метадону представляется оправданным (если вообще придерживаться доктрины заместительной терапии опиоидной зависимости) в первую очередь благодаря парциальному характеру его μ -агонистических свойств. Бупренорфин способен облегчить переход от полных агонистов (в первую очередь героина) к антагонистам опиоидных рецепторов и полному воздержанию от ПАВ.

Замещение официальным героином

Наиболее сомнительной из всех заместительных программ является модель замещения «уличного» героина официальным аналогом — очищенным диацетилморфином, изготовленным промышленным способом. Крайняя степень паллиативности данного подхода делает, по нашему мнению, более

чем спо
наркома
Замес
ряде стр
лии и
альтерна
лям, ори
также дл
доном [Р
Офици
лии при
ный при
стью диа
рата и по
Препар
связи с в
вительно
Сотруд
соавт. (19
указанно
ми метода
лизации
дозе 500—
к препара
год, но н
ной перед
Более
нению с
сокие пок
с ММТ. Г
довая рете
рагодична
В Ниде
гающая до
мающим м
удержания
ционной и
симальная
го агонист
го героина
эффективн
назначение
[Van den B
Достоин
эффективн
оценки.
По наше
хода можно

чем спорной правомерность его отнесения к области лечения наркомании.

Замещение официальным героином (ЗОГ) используется в ряде стран Европы (исследования проводятся также в Австралии и Канаде) и предназначается для лиц, резистентных к альтернативной терапии, в первую очередь к лечебным моделям, ориентированным на полное воздержание от ПАВ, а также для больных с опытом неэффективного лечения метадонот [Fischer B. et al., 2002].

Официальный героин в программах заместительной терапии применяется в виде инъекций или ингаляций. Пероральный прием в связи с невысокой энтеральной биодоступностью диацетилморфина требует слишком высоких доз препарата и поэтому не используется.

Препарат вводят 2—3 раза в день. Суточная доза героина в связи с выраженной вариабельностью индивидуальной чувствительности колеблется в широких пределах.

Сотрудники цюрихского университета А. Uchlenhagen и соавт. (1997), исследовавшие швейцарский опыт применения указанного подхода у 1035 больных, ранее лечившихся другими методами с низкой результативностью, сообщают о стабилизации состояния большинства пациентов при суточной дозе 500—600 мг без дальнейшего нарастания толерантности к препарату. При этом смертность больных составила 1 % в год, но не было зарегистрировано ни одного случая летальной передозировки.

Более высокий наркогенный потенциал героина по сравнению с метадонот закономерно обуславливает и более высокие показатели удержания в программах ЗОГ по сравнению с ММТ. По данным процитированных выше авторов, полугодовая ретенция в программах ЗОГ составляет 89 %, а полугодовая — немногим менее 70 %.

В Нидерландах применяется модификация ЗОГ, предполагающая дополнительное назначение героина лицам, принимающим метадон и обнаруживающим недостаточную степень удержания в программах ММТ. Героин назначают в инъекционной и ингаляционной формах, метадон — внутрь. Максимальная суточная доза метадона как базового опиоидного агониста составляет 150 мг, суточная доза официального героина достигает 1000 мг. Сообщается о более высокой эффективности метадоновых программ с дополнительным назначением героина по сравнению со стандартной ММТ [Van den Brink W., 2004].

Достоинства и недостатки метода. Целесообразность и эффективность метода ЗОГ вызывает крайне противоречивые оценки.

По нашему мнению, судить о достоинствах данного подхода можно лишь с точки зрения концепции «снижения вре-

да» (harm reduction), будучи убежденным приверженцем принципов наркотолерантности. J.C.M. Brust (2004) справедливо указывает на то, что во многих исследованиях, посвященных оценке эффективности ЗОГ, не используется сравнительное изучение других контингентов больных.

Как и при реализации других программ заместительной терапии, при использовании ЗОГ существует заметная разница в назначаемых врачом и реально употребляемых дозах наркотика. Увеличение дозы героина происходит как за счет «уличных» форм, так и за счет официального препарата. Достаточно высокая доля официального героина, назначавшегося реципиентам ЗОГ в Великобритании в прошлом десятилетии, была перераспределена в сферу незаконного оборота наркотиков [Strong J., Sheridan J., 1997].

Психическое состояние реципиентов программ ЗОГ характеризуется сонливостью, раздражительностью, тревожно-фобическими и ипохондрическими расстройствами, постоянным стремлением к увеличению дозы героина, проявляющимся интенсивным влечением к его «уличным» формам [Brust J.C.M., 2004]. Таким образом, общий профиль психических нарушений можно считать идентичным диапазону психопатологических проявлений у больных опийной наркоманией в активной фазе болезни, охарактеризованных в главе 4. Все это позволяет считать, что ЗОГ представляет собой героиновую наркоманию за вычетом фактора нестерильной наркотизации, токсических примесей к наркотику и со снижением риска летальной передозировки.

Следует добавить, что перечисленные преимущества метода существуют лишь в той мере, в какой организаторам программ ЗОГ удастся избежать дополнительного употребления больными «уличного» героина или официального препарата, присутствующего в сфере незаконного оборота наркотиков.

Глава 8

ОПИОИДНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ КАК ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА

Очевидно, что очень малая курабельность опийной наркомании, отсутствие достаточно эффективных терапевтических программ позволяют считать лечение данного заболевания крайне сложной и далекой от разрешения проблемой.

Собственные клинические наблюдения и анализ результатов терапии, а также анализ данных литературы позволяют выделить следующие основные аспекты проблемы лечения опиоидной зависимости.

• Рези
(в т
проя
ным
коре
фек
ских
номе
• Тенд
и др
физм
фарм
• Отно
псих
• Быст
рых
вани
• Пара
гие
мани
ций.
• Небл
ным
венн
• Низ
всле
туал
циал
• Отм
кома
став
ненн
ной
К чис
мы относ
феномен
С феном
связаны
идной за
Весьм
вопоказа
ственных
С одн
психопат
больных
рецидива
требуют
тропных

- Резистентность ряда психопатологических феноменов (в том числе непосредственных психопатологических проявлений синдрома отмены опиоидов) к психотропным средствам всех фармакологических классов. Фармакорезистентность является одной из причин низкой эффективности лечения как отдельных психопатологических состояний (включая собственно аддиктивные феномены), так и болезни в целом.
- Тенденция к вынужденной полипрагмазии [Гофман А.Г. и др., 2002], обусловленная, с одной стороны, полиморфизмом психопатологических состояний, с другой — их фармакорезистентностью.
- Относительная легкость возникновения фармакогенных психозов в период острой депривации опиоидов.
- Быстрое нарастание толерантности к действию некоторых лекарственных препаратов и тенденция к формированию зависимости от них.
- Парадоксальное действие нейролептиков, а также другие проявления свойственного больным опиоидной наркоманией выраженного своеобразия лекарственных реакций.
- Неблагоприятное соотношение между прямыми (лечебными) и побочными действиями психотропных лекарственных средств.
- Низкие показатели завершения лечебных программ вследствие двух основных причин: недостаточной пунктуальности больных и негативного отношения к потенциально наиболее эффективным схемам терапии.
- Отмечаемое практически у всех больных опиоидной наркоманией полиэтиологическое поражение печени, представляющее известные ограничения к активному применению психотропных препаратов и средств превентивной терапии.

К числу наиболее важных аспектов обсуждаемой проблемы относится фармакорезистентность основных аддиктивных феноменов к действию психотропных лекарственных средств. С феноменом фармакорезистентности прямо или косвенно связаны и другие аспекты терапевтической проблемы опиоидной зависимости.

Весьма сложен вопрос о соотношении показаний и противопоказаний к активному применению психотропных лекарственных средств в наркологической практике.

С одной стороны, стойкие, длительно персистирующие психопатические состояния, снижающие качество жизни больных опиоидной наркоманией и формирующие почву для рецидива болезни в периоды воздержания от наркотиков, требуют активного и продолжительного применения психотропных лекарственных средств.

С другой стороны, высокая (приближающаяся к 100 %) частота полиэтиологического поражения печени у больных наркоманией представляет противопоказания к применению любых препаратов, создающих метаболическую нагрузку на гепатоциты.

Психотропные препараты и налтрексон, без использования которых практически невозможно добиться сколько-нибудь значимых результатов в лечении опишной наркомании, обладают гепатотоксическими свойствами. Таким образом, задача продолжительной коррекции психопатологических состояний у больных опишной наркоманией с достижением стойкой ремиссии и необходимость создания щадящего режима для печени приходят в безусловное противоречие друг с другом.

Противоречие между необходимостью активной психофармакотерапии и висцерально обусловленными противопоказаниями к ее проведению составляет, по нашему мнению, одно из главных противоречий клинической наркологии, имеющее значение для практики лечения не только опишной наркомании, но и других заболеваний аддиктивного круга.

8.1. Восприимчивость и резистентность психопатологических проявлений опиоидной зависимости к действию психотропных препаратов. Побочные действия лекарств и осложнения терапии

Эффективность лечения психических нарушений в клинике опишной наркомании в первую очередь определяется их принадлежностью к различным психопатологическим регистрам.

В период отвыкания от наркотика одни синдромы подвергаются относительно быстрой терапевтической редукции, тогда как другие обнаруживают различную степень устойчивости к действию лекарств. Таким образом, по критерию эффективности терапии психические нарушения, развивающиеся у больных при отмене опиоидов, разделяются на две основные категории: состояния с хорошей восприимчивостью к лечению и состояния с различной степенью фармакорезистентности.

К первой (относительно благоприятной) категории относятся основные психопатологические проявления синдрома отмены, острые психозы и неосложненные психические нарушения невротического и аффективного регистров.

Вторую (неблагоприятную) категорию составляют ядерные проявления аддиктивной деформации личности, стойкие ипохондрические состояния, а также первичные формы влечения к ПАВ.

Промежуточное (между восприимчивыми к терапии и фармакорезистентными состояниями) положение занимают нарушения сна.

Следует
востью к ле
танной реду
ства не про

В зависи
три типа ф
больных оп

1. Устойч
паратов или

2. «Дифф
степени, к

ных препар

3. Преде
восприимчи

исключение
Первый

гоприятным
для которых

лезни, нео

относитель
толерантно

ций к со
ПАВ.

Второй
терен для б

комании.

Указанн

вый из ни

клиническ

лему пред

третьего т

венные тру

ния больн

знаками.

- Больн

- тов со

- по ад

- очень

- ная у

- гими

- Эти

- ипох

- ми сн

- зичес

- линар

- ление

- 'и

- х

Следует отметить, что состояния с хорошей восприимчивостью к лечению обычно обнаруживают склонность к спонтанной редукции, тогда как фармакорезистентные расстройства не проявляют этой тенденции.

В зависимости от степени выраженности можно выделить три типа фармакорезистентности психических нарушений у больных опийной наркоманией.

1. Устойчивость к действию отдельных лекарственных препаратов или фармакологических групп.

2. «Диффузная» рефрактерность, умеренной или средней степени, к большинству применяемых в клинике психотропных препаратов.

3. Предельная фармакорезистентность с крайне низкой восприимчивостью к любым лекарственным препаратам, за исключением средств для наркоза.

Первый тип фармакорезистентности является самым благоприятным и обычно отмечается у немногих пациентов, для которых характерны небольшая продолжительность болезни, неосложненный характер ее течения, неглубокие и относительно обратимые личностные изменения, невысокая толерантность к опиоидам и отсутствие выраженных тенденций к сопутствующему злоупотреблению неопиоидными ПАВ.

Второй тип является наиболее распространенным и характерен для большинства больных с «типичным» течением наркомании.

Указанные типы фармакорезистентности (особенно первый из них) представляют собой относительно разрешимую клиническую проблему. Значительно более серьезную проблему представляют сравнительно немногочисленные случаи третьего типа фармакорезистентности, создающей существенные трудности в процессе содержания в клинике и лечения больных. Эти случаи объединяются следующими признаками.

- Большинство больных принадлежат к категории пациентов со злокачественным вариантом изменений личности по аддиктивному типу. Их характерной чертой является очень высокая толерантность к опиоидам, обусловленная употреблением максимальных (по сравнению с другими больными) доз наркотика.
- Эти пациенты наряду с высокой тревогой, стойкими ипохондрическими состояниями, тяжелыми нарушениями сна и крайней степенью непереносимости психофизического дискомфорта обнаруживают выраженные полинаркоманические тенденции, в том числе злоупотребление препаратами снотворно-седативной группы, что в значительной степени усиливает рефрактерность к супрессорам ЦНС.

- Этим пациентам в связи с тяжелыми и полиморфными психическими расстройствами, в том числе описанными в главе 4 проявлениями феномена фармакофилии, в период стационарного лечения часто назначают очень высокие дозы лекарств, что дополнительно способствует повышению толерантности к ним.
- У этих больных фармакорезистентность достигает апогея в период максимальных проявлений синдрома отмены.

Психическое состояние подобных пациентов в период их пребывания в клинике обычно характеризуется тремя неблагоприятными психопатологическими феноменами: 1) выраженной конфликтностью; 2) легкостью возникновения психомоторного возбуждения; 3) очевидными признаками крайне интенсивных первичных форм влечения к наркотику. Очевидно, что именно эта психопатологическая триада представляет главную терапевтическую мишень в процессе лечения больных опишной наркоманией и определяет показания к активному использованию психотропных препаратов.

В некоторых случаях предельная резистентность к любым психотропным препаратам, включая нейролептики, требует применения средств для наркоза с целью достижения медикаментозного сна как единственного способа добиться купирования тяжелых психических нарушений. Необходимость проведения указанных анестезиологических мероприятий охарактеризованным больным иллюстрирует следующее клиническое наблюдение.

П а ц и е н т Г., 27 лет, юрист; определенных занятий в настоящее время не имеет. Проходил стационарное лечение в 1997 г.

Диагноз: опишная наркомания, опиоидный абстинентный синдром (F11.3). Хронический вирусный гепатит С, полиэтиологическое поражение печени.

Из анамнеза. Указания на семейную отягощенность психическими (в том числе аддиктивными) заболеваниями отсутствуют.

Родился и в течение всей жизни живет в столице одной из закавказских республик. Происходит из известной в городе семьи. До употребления наркотиков был физически здоров. С детства отличался открытым характером. Окончил школу и юридический факультет университета, стал работать следователем прокуратуры. Круг общения состоял в основном из местной «золотой молодежи». В 1995 г. (в возрасте 25 лет) несколько раз интраназально употребил героин. Спустя 6 мес начал вводить героин внутривенно, после чего наркотизация приняла систематический характер: вначале ежедневный, а вскоре двукратный в течение дня. Сменился круг общения. Появились неформальные контакты с подследственными, о чем быстро узнало его руководство. Изменилось отношение к работе: приезжал на службу в середине рабочего дня, а то и вовсе не появлялся. Быстро влез в долги: занял различные суммы денег едва ли не у всех родственников и знакомых. Изменилось поведение: появились лживость, изворотливость. Прежде почтительный со стар-

шими пациен
ших замечан
Сильно поху
варивается пе
цией с поро
благодаря в
Г. был уволе
израильских
употреблении
знакомыми
тика приняла
сна, а также
временное в
того, часто г
го выявлении
лечение в кл
была введен

Психичес
знания близ
окружающей
вежлив. Стр
седника. Пр
собственного
ностью, нак
верхностный
ления нарк
не считает
опасение ра
озабоченнос
ных, но отр

Соматичес
снижена. М
ные, умерен
знаки дифф
ритмичные.
него дыхани
чен. Печень
Отмечается

Невролог
ки расшире
вого пораже
гетативные

Лаборатор
нормальном
Уровня АСТ
к HCV.

Электрост
ное измене
признаков с

Консульт
тели и данн
вирусного

шими пациент стал раздражительным, грубым. Не терпел ни малейших замечаний со стороны родителей. Нередко пропадал ночами. Сильно похудел. Мать расспрашивала его, не болен ли он; Г. отговаривался переутомлением. В начале 1996 г. был задержан милицией с порошком героина в кармане, освобожден из-под стражи благодаря вмешательству отца. Происшествие получило огласку, Г. был уволен со службы. По настоянию родных лечился в одной из израильских клиник, после чего в течение 4 мес воздерживался от употребления наркотиков. В конце 1996 г. при встрече с прежними знакомыми вновь принял героин, после чего употребление наркотика приняло систематический характер. В связи с нарушениями сна, а также для усиления действия наркотика практиковал одновременное введение героина и бензодиазепинов. Последние, кроме того, часто принимал для улучшения сна. В 1997 г. после случайного выявления в крови антител к HCV поступил на обследование и лечение в клинику госпитальной терапии. Последняя доза героина была введена внутривенно за 7 ч до поступления.

Психическое состояние при поступлении в клинику. Состояние сознания близко к психической норме. Ориентировка во времени и окружающей обстановке не страдает. Улыбчив, доброжелателен, вежлив. Стремится произвести благоприятное впечатление на собеседника. Проявляет заметный интерес к обсуждению проблемы собственного здоровья. Высказывания отличаются декларативностью, склонностью к похвальбе, отражают неглубокий ум и поверхностный характер суждений. В обсуждении проблемы употребления наркотиков отмечаются характерные противоречия: пациент не считает себя зависимым от героина, но при этом высказывает опасение развития тягостного синдрома отмены; демонстрирует озабоченность нарушениями сна, просит о назначении доз снотворных, но отрицает зависимость от них.

Соматическое состояние. Рост средний, упитанность несколько снижена. Мышечная масса развита хорошо. Кожные покровы бледные, умеренно влажные. Многочисленные следы инъекций и признаки диффузного воспаления вен на руках. Тоны сердца звучные, ритмичные. ЧСС 88 в 1 мин, АД 120/70 мм рт. ст. Функция внешнего дыхания без видимых нарушений. Живот втянут, симметричен. Печень увеличена, выступает на 3 см ниже края реберной дуги. Отмечается склонность к запору.

Неврологическое состояние. Глазные щели обычного вида. Зрачки расширены, с нормальной реакцией на свет. Признаков очагового поражения ЦНС и периферических нервов нет. Умеренные вегетативные нарушения (лабильность пульса, потливость).

Лабораторные показатели. Снижение гемоглобина (115 г/л) при нормальном количестве эритроцитов. Повышение сывороточного уровня АСТ, АЛТ, ГГТ до 64, 90 и 88 МЕ соответственно. Антитела к HCV.

Электроэнцефалографическое исследование. Умеренное диффузное изменение биоэлектрической активности головного мозга без признаков очагового поражения.

Консультация гепатолога. Гепатомегалия, лабораторные показатели и данные анамнеза свидетельствуют о наличии хронического вирусного гепатита С и, возможно, токсического поражения печени.

Лечение и динамика состояния. В день поступления были назначены клонидин, лоразепам, мидазолам, галоперидол, диклофенак в суточных дозах 0,6 мг, 4 мг, 1 мг, 6 мг и 50 мг соответственно. По мере нарастания симптомов отмены трижды вводили трамадол в дозе 100 мг с достаточным клиническим эффектом. Поначалу благожелательный к окружающим пациент вскоре стал проявлять обидчивость, раздражительность, гневливость. На 2-е сутки терапии галоперидол был заменен на тиаприд в сочетании с перициaziном в суточных дозах 600 и 20 мг соответственно. В течение последующих суток Г. высказывал стойкие опасения ухудшения состояния, персеверировал переживаемый им психофизический дискомфорт, жаловался на «непереносимые» боли в ногах и спине, то и дело выпрашивал у врачей и сестер дополнительные лекарства. При получении отказа вел себя по-детски: хныкал, обещал «нажаловаться главному врачу». Ночной сон был достаточным, физическое состояние — близким к удовлетворительному. На 4-е сутки лечения при отсутствии объективных признаков ухудшения резко снизилось настроение, появилась тревога, усилилось стремление к получению клинически не оправданных дополнительных доз лекарств. Пациент беспрестанно предъявлял противоречивые жалобы, был крайне назойлив с различными просьбами (получить снотворные средства, позвонить матери, выйти прогуляться на улицу и т.д.). Наличие влечения к наркотику категорически отрицал. После очередного отказа в просьбе отпустить его на улицу стал грозить, что вообще уедет домой. В нижнем белье пытался покинуть клинику, оказывал активное сопротивление персоналу, на уговоры остаться не реагировал. Некоторое успокоение наступило после инъекций нейролептиков (150 мг хлорпромазина и 5 мг галоперидола) и транквилизаторов (20 мг диазепама): уменьшилось речевое возбуждение, наступила мышечная слабость. Неохотно улегся в койку. Не спал, перебрасывался вялыми репликами с другими больными, говорил им, что сегодня же уйдет из клиники. Через час психомоторная активность вновь резко повысилась: вскочил с кровати, попытался вырваться на улицу. Кричал, что должен увидеться с родными. В ответ на уговоры остаться, продолжить лечение отвечал невпопад, плохо осмысливая обращенную к нему речь. При этом пациент понимал, где находится, почти верно определял текущую дату. Возбуждение несколько смягчилось после повторного введения нейролептиков. Плохо удерживался в постели. В дальнейшем внутривенно и внутримышечно вводились различные дозы нейролептиков и транквилизаторов. Дежурный психиатр после очередного осмотра больного сообщил, что дальнейшее введение психотропных средств нецелесообразно и, кроме того, может привести к развитию осложнений. Купирование возбуждения, выраженная седация с переходом в сомноленцию и далее в медикаментозный сон были достигнуты только после применения средств для наркоза — натрия оксибутирата, гексенала и мидазолама. В течение суток Г. несколько раз просыпался, был вял и апатичен, не узнавал окружающих, отвечал невпопад. Полное пробуждение с восстановлением ясного сознания, почти полной амнезией на последние события и с критическим отношением к болезни появилось к вечеру 5-го дня лечения. Объективные признаки ОАС ни в этот, ни в последующие дни не отмечались. Аналогичные описанному выше эпизоды в дальнейшем не по-

вторяться. В
определялось
кой бессонни
сочетании с
бая монотера
но нормализ
дическая с
пат после пр
Катамнест
из клиники
с матерью н
(в дозе 50 и
сведения о б

Приведе
рактерной д
к психотро
цессе лечен
ное возбуж
играет влеч
вторно наз
ющих дозах
ет риск оп
появлением
нии патол
снижает ко
ность к це
дит к почт
и по сути
Выписка б
четанием
возбужден
нии родств
пациентов
мой седац
(внутривен
толога.

Основн
го здесь «
ность охар
к психофа
развития
нии доз п
жением кл
ченной тер

Все ска
ная фарм
ний опио
циях дела

вторялись. В последующие дни психическое состояние больного определялось тревожно-ипохондрическими расстройствами и стойкой бессонницей, купировавшейся клозапином в дозе 100—150 мг в сочетании с галоперидолом и производными бензодиазепина; любая монотерапия не имела эффекта. Состояние больного постепенно нормализовалось к 12-му дню лечения, когда тревожно-ипохондрическая симптоматика практически редуцировалась, а сон наступал после приема клозапина в дозе 25—50 мг.

Катамнестические данные. Психическое состояние при выписке из клиники было удовлетворительным. В течение 2 нед Г. вместе с матерью находился в Москве, принимал налтрексон и клозапин (в дозе 50 и 25 мг соответственно), затем уехал домой. Дальнейшие сведения о больном отсутствуют.

Приведенное описание иллюстрирует крайнюю степень характерной для больных опишной наркоманией резистентности к психотропным препаратам. Показателен возникший в процессе лечения «терапевтический тупик»: стойкое психомоторное возбуждение (в развитии которого значительную роль играет влечение к наркотику) не поддается купированию повторно назначаемыми психотропными средствами в возрастающих дозах. Дальнейшее увеличение доз препаратов повышает риск опасных осложнений терапии, но не сопровождается появлением клинически потребных эффектов. При сохранении патологических установок нарастающая седация резко снижает когнитивные возможности пациентов и их способность к целенаправленным осознаваемым действиям, приводит к почти полной утрате терапевтического контакта с ними и по сути представляет фармакогенное угнетение сознания. Выписка больных в подобном состоянии, проявляющемся сочетанием выраженной дезориентировки и психомоторного возбуждения, безусловно, недопустима даже в сопровождении родственников. Единственным способом удержания этих пациентов в клинике является проведение мониторируемой седации с применением средств для неингаляционного (внутривенного) наркоза при участии анестезиолога-реаниматолога.

Основными причинами возникновения охарактеризованного здесь «терапевтического тупика» являются: 1) рефрактерность охарактеризованной выше психопатологической триады к психофармакотерапевтическому воздействию; 2) опасность развития витальных осложнений при значительном повышении доз психотропных средств (не сопровождающемся достижением клинически значимых результатов) в связи с ограниченной терапевтической широтой этих препаратов.

Все сказанное ранее позволяет заключить, что предельная фармакорезистентность психопатологических проявлений опиоидной зависимости в некоторых клинических ситуациях делает несостоятельными традиционные (психофарма-

кологические) лечебные подходы и требует проведения анестезиологических мероприятий.

Таким образом, купирование неотложных состояний в клинике опиной наркомании подразумевает обязательное оснащение наркологических клиник и отделений реанимационным оборудованием и участие анестезиологов-реаниматологов в лечебном процессе. При отсутствии возможности проведения интенсивной терапии и анестезиологического мониторинга результативность и безопасность лечения неотложных состояний в клинике опиной наркомании могут в значительной степени снижаться.

Фармакорезистентность психических нарушений у больных опиной наркоманией, в том числе ядерных психопатологических проявлений опиоидной зависимости, объясняется, по нашему мнению, двумя основными причинами:

- 1) толерантностью к опиоидам и, следовательно, к другим супрессорам ЦНС;
- 2) принципиальной несводимостью аддиктивных мотиваций (влечения к наркотику) как отражения патологических личностных установок к измененному метаболизму нейротрансмиттеров (норадреналина, ацетилхолина, дофамина и др.), на синаптическую передачу которых в первую очередь воздействуют современные психотропные средства, в том числе нейрорептики и антидепрессанты.

Динамическая оценка состояния больных в период купирования синдрома отмены и ранних постабстинентных расстройств позволяет рассматривать роль психотропных препаратов различных фармакологических классов в воздействии на психопатологическую симптоматику опиоидной зависимости как весьма неоднозначную.

В целом, как показывают наши клинические наблюдения, лекарственные (особенно нейрорептические) реакции у толерантных к опиоидам лиц отличаются выраженным своеобразием.

Фармакологическое действие нейрорептиков у больных опиной наркоманией имеет следующие главные особенности:

- недостаточное влияние на психопатологические состояния;
- тенденция к парадоксальному действию нейрорептиков (вплоть до психотомиметических эффектов);
- относительно высокая частота побочных действий.

Наиболее значимым для клинической практики является то, что нейрорептики мало влияют на собственно аддиктивные феномены. Таким образом, главный результат применения нейрорептиков в наркологической клинике — способность подавлять влечение к ПАВ — зачастую оказывается не достигнутым или достигнутым не в полной мере.

Нейро
рактеризу
назначен
патологи
гидности
симптома

При
тиков у
паратов
транкви
механи
наруше
больны
al., 2000

Типич
доксальн
ние дозы
станием
психомот
которая
клиничес
лептическ
сравнител
кции у бо
скому су
снижение
та с боль
вызванно

Таким
ной нарк
ми (недо
симптомы

Приме
больных
не было
ям [Delay
ния «псих
действием

Выраж
карственн
нией, вид
цепторны
высокой т

Особен
реакций
редь про
стоя
от

Нейролептические реакции при опийной наркомании характеризуются ранним развитием (не соответствующим дозам назначенных препаратов) и опережающим развитием психопатологических симптомов нейролепсии — психической ригидности и акайрии — по сравнению с ее неврологическими симптомами.

Примечательно, что сниженная переносимость нейролептиков у больных сочетается с высокой переносимостью препаратов снотворно-седативной группы, в первую очередь транквилизаторов. Возможно, это объясняется различием в механизмах действия транквилизаторов и нейролептиков и нарушениями дофаминергических процессов, свойственными больным наркоманией [Анохина И.П., 2002; Jentsch J.D. et al., 2000].

Типичным для пациентов этой категории является парадоксальное действие нейролептиков, при котором наращивание дозы лекарства сопровождается не уменьшением, а нарастанием психомоторного возбуждения. При этом нарастанию психомоторного возбуждения нередко сопутствует седация, которая не облегчает, а, напротив, затрудняет возникающую клиническую ситуацию. Это проявляется в том, что нейролептические эффекты (даже при использовании препаратов в сравнительно небольших дозах) ухудшают когнитивные функции у больных и резко снижают их способность к критическому суждению. А.В. Надеждин и соавт. (1999) отмечают снижение уровня и эффективности терапевтического контакта с больными в связи с ассоциативной заторможенностью, вызванной действием нейролептиков.

Таким образом, лекарственные реакции у больных опийной наркоманией характеризуются не только количественными (недостаточность воздействия на психопатологические симптомы), но и качественными особенностями.

Примечательно, что ни у одного из наблюдавшихся нами больных опийной наркоманией [Сиволап Ю.П. и др., 2003] не было отмечено соответствующего классическим описаниям [Delay J. et al., 1952; Deniker P., Ginestet D., 1975] состояния «психоаффективного безразличия», развивающегося под действием нейролептиков.

Выраженное своеобразие нейролептических и других лекарственных реакций у лиц, страдающих опийной наркоманией, видимо, следует объяснять стойкими изменениями рецепторных церебральных взаимодействий, обусловленных высокой толерантностью к опиоидам.

Особенности нейролептических и других лекарственных реакций у больных опийной наркоманией в первую очередь проявляются в состоянии сознания, аффективном состоянии, сфере влечений и поведении. Атипичные реакции отмечаются не только при воздействии нейролептиков и

других психотропных лекарственных средств, но и при викарном употреблении алкоголя. Лекарственные реакции, таким образом, служат отражением феномена более общего порядка — измененной церебральной реактивности, которая наряду с рассматриваемыми в главе 4 универсальными (аддиктивными) реакциями на субъективно неблагоприятное эмоциональное воздействие составляет специфический тип психопатологического реагирования, характерный и в известной мере патогномичный для опиойной наркомании.

Осложнения терапии и меры их предупреждения

Лечение опиоидной зависимости сопровождается высоким риском развития осложнений, в основе которых лежат следующие основные факторы.

- Выраженные изменения церебральной реактивности, обусловленные хроническим злоупотреблением опиоидами и связанными с ним нарушениями активности различных нейромедиаторных систем.
- Сниженная переносимость многих лекарственных препаратов, обусловленная изменениями церебральной реактивности.
- Высокая степень соматоневрологического отягощения наркомании.
- Снижение иммунитета.
- Нарушение режима лечения (немедицинское употребление психотропных лекарственных средств и внутрибольничное употребление наркотиков).
- Недифференцированное (без достаточного учета показаний и противопоказаний) назначение больным психотропных препаратов, нередко в неоправданно завышенных дозах.
- Недостаточное использование методов интенсивной терапии, недостаточная коррекция обменных процессов.
- Недостаточная диагностика висцеральных и неврологических нарушений, отсутствие мониторинга жизненно важных функций и лабораторных показателей.
- Распространенная практика амбулаторного лечения наркомании.

Риск развития осложнений терапии наиболее высок в период развернутых проявлений синдрома отмены опиоидов и в ранней фазе постабстинентного периода, после чего постепенно снижается. Это объясняется тем, что острая депривация опиоидов представляет собой физиологический стресс и снижает компенсаторные возможности организма. Кроме того, в период ОАС и ранний постабстинентный период больным назначают максимально высокие дозы лекарственных препаратов со сложным профилем действия.

Наиболее
нейролептич
пневмония и
К числу
стресс-синдр

Нейролеп
опиоидной
нике испол
меньше при

Необходи
развития не

вительность
у них практ

нейролепси
фа—Тарнов
Нейролепти

характером
помощью
наченных д

Предупр
достигается

- Осторо
- ной из
- пацие
- с высо
- ем нар

- Отказ
- Отказ
- услов
- Сниж
- первы

Фармак
ве 4 и в по

нением в л
женной ан
вую очер

нейролепт
тиазина и
ские) пре

тике в кач
Основн
психозов
паратов п

нентных л
литически
виваются)
Острая
строй (ули

Наиболее характерными осложнениями терапии являются нейролептические синдромы, фармакогенные психозы, острая пневмония и лекарственный гепатит.

К числу редких осложнений относится респираторный дистресс-синдром взрослых.

Нейролептические состояния развиваются в ходе лечения опиоидной зависимости тем чаще, чем в большей мере в клинике используются психофармакологические подходы и чем меньше применяются методы интенсивной терапии.

Необходимо отметить, что, несмотря на высокую частоту развития нейролептических состояний и повышенную чувствительность больных опиоидной наркоманией к нейролептикам, у них практически не развиваются такие тяжелые проявления нейролепсии, как окулогирные кризы, синдром Куленкампа—Тарнова и злокачественный нейролептический синдром. Нейролептические состояния отличаются доброкачественным характером, достаточной обратимостью и легко устраняются с помощью центральных холиноблокаторов и других, предназначенных для этого лекарственных средств.

Предупреждение развития нейролептических состояний достигается следующими основными путями.

- Осторожное назначение нейролептиков лицам с известной из анамнеза повышенной чувствительностью к ним, пациентам с органическим поражением мозга, больным с высокой продолжительностью и осложненным течением наркомании.
- Отказ от массивной нейролептизации.
- Отказ от применения нейролептиков в амбулаторных условиях.
- Снижение доз или полная отмена нейролептиков при первых признаках нейролептических состояний.

Фармакогенные психозы подробно охарактеризованы в главе 4 и в подавляющем большинстве случаев связаны с применением в лечебных схемах лекарственных препаратов с выраженной антихолинергической активностью. К их числу в первую очередь относятся трициклические антидепрессанты, нейролептики из группы алифатических производных фенотиазина и некоторые антигистаминные (противоаллергические) препараты, иногда используемые в клинической практике в качестве седативных средств.

Основной мерой предупреждения острых фармакогенных психозов является отказ от применения лекарственных препаратов перечисленных групп в период максимальных абстинентных проявлений (вне абстинентных состояний холинолитические психозы у больных опиоидной наркоманией не развиваются).

Острая пневмония является частым осложнением сверхбыстрой (ультрарапидной) опиоидной детоксикации. Реже дан-

ное осложнение развивается при других методах лечения ОАС.

К числу предрасполагающих к развитию пневмонии факторов относятся снижение иммунитета, ортостатический фактор (многочасовое пребывание больных в положении на-взничь в состоянии медикаментозного сна) и фармакогенный фактор (нарушение микроциркуляции в легочной ткани под действием психотропных средств).

Предупреждение острой пневмонии достигается путем превентивного назначения антибиотиков (показания к антибиотикотерапии определяются и нередко используемой в наркологической клинике катетеризацией вен), устранением ортостатического и фармакогенного факторов.

Лекарственный гепатит. Предрасположенность к данному типу осложнений терапии определяется очень высокой (практически 100 %) частотой полиэтиологического поражения печени у больных опишной наркоманией.

Наиболее часто развитие лекарственного гепатита (особенно его холестатической формы) связано с применением фенотиазиновых нейролептиков и галоперидола.

Гепатотоксическими свойствами обладают некоторые противосудорожные средства, трициклические антидепрессанты и налтрексон.

Острые гепатоцеллюлярные поражения могут быть обусловлены и применением других лекарственных препаратов, назначаемых в высоких дозах, в том числе транквилизаторов и снотворных средств.

Наиболее опасным является активное применение психотропных средств у больных с острым вирусным гепатитом. Сложность этой проблемы определяется тем, что у большинства больных наркоманией острые вирусные гепатиты протекают в стертой, безжелтушной форме [Волчкова Е.В. и др., 2002; Шахмарданов М.З., Надеждин А.В., 2002]. При поступлении больных в клинику симптомы острого вирусного гепатита могут быть неявными или практически отсутствовать. Лабораторная диагностика серологических маркеров гепатита обычно имеет отсроченный характер. В связи с очевидной клинической потребностью, определяемой абстинентным состоянием, больным назначают лекарственные препараты нередко в высоких дозах, что неизбежно ведет к утяжелению острых гепатоцеллюлярных поражений.

Риск развития лекарственного гепатита снижается при соблюдении мер предосторожности, которые включают:

- применение умеренных доз лекарственных средств;
- отказ (при наличии альтернативы) от применения лекарственных препаратов с заведомо гепатотоксическими свойствами;

- введение обменных
- своевременных по
- патитов,
- регулярн
- серологии

Следует
может разви
ленных мер
соответстви
речий клин
ложных сос
эффективно
приятный. Кр
индивидов,
терна высок
шим дозам р

Респиратор

редким, но пр
пии. Летально
лах 50—90 %.

В нарколог
неблагоприятн
(синдрома Ме

Аспирация
менения зав
очередь нейро
монии на фоне
ется при були
ния у больных,
ном немедицин
ПАВ, в том чис

Дистресс-си
статочностью,
внешнего дыха
признаками си
ностный характ

В наркологич
вать от других о
щихся одышкой
ром (а в ряде сл
но протекающая
umocystis carinii)

Диагностика
интубаци
числе
электр

- введение в лечебные схемы препаратов, улучшающих обменные процессы в ткани печени;
- своевременную диагностику тяжелых гепатоцеллюлярных поражений, в первую очередь острых вирусных гепатитов;
- регулярный лабораторный контроль биохимических и серологических показателей.

Следует отметить, что лекарственное поражение печени может развиваться у больных даже при соблюдении перечисленных мер предосторожности. Как уже указывалось ранее, в соответствии с одним из наиболее существенных противоречий клинической наркологии интенсивная терапия неотложных состояний не всегда позволяет совместить высокую эффективность и достаточную безопасность лечебных мероприятий. Кроме того, для некоторых пациентов (в том числе индивидов, не страдающих опиоидной зависимостью) характерна высокая чувствительность гепатоцитов даже к небольшим дозам различных лекарственных препаратов.

Респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ) является редким, но при этом смертельно опасным осложнением терапии. Летальность при данном состоянии находится в пределах 50—90 %.

В наркологической клинике РДСВ развивается в исходе неблагоприятно протекающей аспирационной пневмонии (синдрома Мендельсона).

Аспирация рвотных масс может возникать вследствие применения завышенных доз психотропных средств, в первую очередь нейролептиков. Риск развития аспирационной пневмонии на фоне активного лечения нейролептиками повышается при булимическом типе расстройств пищевого поведения у больных, описанном в главе 4, а также внутрибольничном немедицинском употреблении опиоидов и неопиоидных ПАВ, в том числе транквилизаторов и алкоголя.

Дистресс-синдром проявляется острой дыхательной недостаточностью, некардиогенным отеком легких, нарушением внешнего дыхания и гипоксией. Первыми клиническими признаками синдрома являются тахипноэ, одышка, поверхностный характер дыхания.

В наркологической клинике РДСВ следует дифференцировать от других острых респираторных заболеваний, проявляющихся одышкой. Имитировать респираторный дистресс-синдром (а в ряде случаев и осложняться им) может неблагоприятно протекающая пневмония, вызванная пневмоцистами (*Pneumocystis carinii*) у ВИЧ-инфицированных больных.

Диагностика РДСВ требует проведения эндотрахеальной интубации и срочных реанимационных мероприятий (в том числе ИВЛ) при мониторинге ОЦК, контроле газового и электролитного состава крови.

К числу редких осложнений психофармакотерапии относится «серотониновый синдром», сообщения о развитии которого в наркологической клинике носят единичный характер.

«Серотониновый синдром» проявляется клинической триадой гастроэнтерологических, гемодинамических и неврологических нарушений. При тяжелом течении «серотониновый синдром» приобретает большое сходство со злокачественной нейролепсией в связи с профузным потоотделением, тремором и выраженной гипертермией.

Чаще «серотониновый синдром» развивается в ходе лечения серотонинергическими антидепрессантами, к которым относятся некоторые трициклические антидепрессанты, а также селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Причинами этого состояния могут быть как превышение дозы или кумуляция лекарственных препаратов, так и повышенная индивидуальная чувствительность к их серотонинергическому действию. Кроме того, «серотониновый синдром» может развиваться при взаимодействии между этими препаратами и некоторыми наркотиками.

Несмотря на редкость сообщений о развитии «серотонинового синдрома» у наркологических больных, риск его возникновения следует принимать во внимание в связи со все более широким применением серотонинергических препаратов в психиатрии и наркологии, а также с возможным неблагоприятным взаимодействием между назначенными врачом серотонинергическими лекарственными средствами и ПАВ, подвергающимися немедицинскому употреблению.

8.2. Оценка роли различных классов лекарственных средств в терапии опиоидной зависимости

Собственные клинические наблюдения, а также международный опыт лечения опиоидной зависимости позволяют дать следующую оценку общей эффективности и целесообразности применения 10 основных классов лекарственных средств, применяемых в наркологической практике в России и за рубежом: 1) нейролептиков; 2) транквилизаторов и снотворных средств; 3) антидепрессантов; 4) противосудорожных средств; 5) средств для неингаляционного наркоза; 6) ноотропных и нейрометаболических средств; 7) центральных α_2 -адреномиметиков; 8) нестероидных противовоспалительных средств; 9) агонистов опиоидных рецепторов; 10) антагонистов опиоидных рецепторов.

Нейролептики

Затяжные психопатологические состояния, свойственные больным опиоидной наркоманией, являются показанием к применению нейролептиков на всех стадиях терапии, вплоть до

полной редук-
ляются главн
стройств не т
пограничных
стров и в это
ными препара

Отдельные
к определени
венным опий
паратом выбо
зов, клозапин
стинентном п
гированного
состояния про

Сколь угод
сопровождает
них, что явля
этого класса
ми препаратами
дельные псих
больных опий
виды наруше
патологически
пень резистен
используемых
средств.

Лица, стра
повышенную
лептиков. Ней
наркоманией
хопатологичес
акайрии) над
нейролептичес
нолитическим
новение остр
синдрома отм
больных харак
лептиками в св
психическое со
том из класса
тягательностью
является клоза
стойких диссом

Переносимо
мере отвыкания
ем постепенн
функций и указ
только их пр

полной редукции психических нарушений. Нейролептики являются главным компонентом лечения психических расстройств не только психотических и субпсихотических, но и пограничных (непсихотических) психопатологических регистров и в этом качестве не могут быть заменены лекарственными препаратами других фармакологических классов.

Отдельные нейролептические средства проявляют тропизм к определенным психопатологическим состояниям, свойственным опийной наркомании (так, галоперидол является препаратом выбора для купирования острых абстинентных психозов, клозапин — препарат выбора для коррекции сна в постабстинентном периоде и т.д.). Некоторые нейролептики пролонгированного действия в зрелых стадиях постабстинентного состояния проявляют свойства «корректоров поведения».

Сколь угодно длительное применение нейролептиков не сопровождается тенденцией к формированию зависимости от них, что является одним из главных преимуществ препаратов этого класса по сравнению с транквилизаторами, снотворными препаратами и средствами для наркоза. В то же время отдельные психопатологические феномены, характерные для больных опийной наркоманией (расстройства сна, некоторые виды нарушения поведения, влечение к наркотикам и другие патологические мотивации), обнаруживают различную степень резистентности к клиническим эффектам большинства используемых в клинической практике нейролептических средств.

Лица, страдающие опиоидной зависимостью, проявляют повышенную чувствительность к побочным действиям нейролептиков. Нейролептические состояния у больных опийной наркоманией характеризуются опережающим развитием психопатологических компонентов (психической ригидности и акайрии) над неврологическими проявлениями. Некоторые нейролептические средства, обладающие выраженными холинолитическими свойствами, способны провоцировать возникновение острых психозов в период развернутых проявлений синдрома отмены опиоидов. Кроме того, для большинства больных характерно негативное отношение к терапии нейролептиками в связи с субъективно неприятным их действием на психическое состояние. Практически единственным препаратом из класса нейролептиков, обладающим субъективной приятностью для многих больных опийной наркоманией, является клозапин (азалептин), облегчающий засыпание при стойких диссомниях.

Переносимость нейролептиков заметно повышается по мере отвыкания от опиоидов, что, видимо, служит отражением постепенного восстановления измененных церебральных функций и указывает на функциональный характер психопатологических проявлений опиоидной зависимости.

Несмотря на недостаточную эффективность воздействия на основные синдромы психических расстройств, парадоксальные клинические эффекты и высокую частоту побочных действий, нейролептики можно рассматривать в качестве эссенциального компонента лечения психопатологических состояний у лиц, страдающих опиоидной зависимостью. Альтернативные лечебные программы (не предполагающие использования нейролептиков) не в состоянии, по нашему мнению, обеспечить адекватную коррекцию длительно персистирующих психических нарушений, формирующих психопатологическую основу для реактуализации влечения к ПАВ и повышающих риск развития рецидива болезни.

Транквилизаторы и снотворные средства

Препараты снотворно-седативной группы являются важным компонентом комплексной терапии острых проявлений синдрома отмены опиоидов и ранних постабстинентных нарушений. Эффективное купирование стойких диссомнических расстройств, тревоги и других невротических нарушений практически невозможно без использования транквилизаторов и — в меньшей степени — снотворных средств. В дальнейшем препараты этой категории должны выводиться из лечебных схем в связи с быстро формирующейся толерантностью к их клиническим эффектам, а также тенденцией к столь же быстрому развитию вторичной физической зависимости от них и викарному злоупотреблению. Наличие аддиктивного потенциала у препаратов данной группы обуславливает их субъективную притягательность для наркологических больных. Значимость проблемы своевременной отмены транквилизаторов и снотворных средств подчеркивается высокой частотой их немедицинского употребления больными опиоидной наркоманией и аггравационным поведением пациентов, обусловленными субъективной потребностью в препаратах снотворно-седативной группы. Выведение транквилизаторов и снотворных средств из лечебных схем при сохранении тяжелых психических нарушений невротического регистра облегчается путем постепенного замещения этих препаратов нейролептиками.

Антидепрессанты

Многие исследователи считают применение антидепрессантов патогенетически оправданным и необходимым компонентом лечения опиоидной наркомании в связи со способностью многих препаратов этого класса оказывать влияние не только на собственно аффективную симптоматику, но и на патологическое влечение к наркотикам [Надеждин А.В., 2000; Иванец Н.Н., Винникова М.А., 2001; Рохлина М.Л., Козлов А.А., 2001]. Правомерность и логичность приведенного

обоснования
ческой клини
ответствии
ния антиде
сравнительн
наркомание
прессивных
же для боль
ипохондриче
рессанты с
с нейролепт
диссомничес
ния от нарк
шению эфф
сомнии и др
больных нар

Следует п
антидепресса
зависимости
му, объясняе
фективных н
стройств, а т
пичным хара
ческих проя
др., 2001].

Недостато
антидепресса
рассматриват
лекарственны
Кроме того,
циала антид
периода, отд
проявлений
15 дней [Мос
чтобы рассчи
эффектов ант
необходимо н
синдрома отм
что антидепре
ностью (в пер
туры) способ
значении в п
также, что фа
сантов характ
эффектов: в то
ходимое для
диктивную си
тентном состо

обоснования использования антидепрессантов в наркологической клинике не вызывают сомнений. В то же время, в соответствии с нашими данными, целесообразность применения антидепрессантов можно считать бесспорной лишь для сравнительно немногочисленной группы больных опийной наркоманией, обнаруживающих проявления истинных депрессивных расстройств в постабстинентном периоде, а также для больных с пернициозным (злокачественным) типом ипохондрического развития личности. Кроме того, антидепрессанты с преобладанием седативных свойств могут (наряду с нейролептиками) применяться в длительной коррекции диссомнических расстройств на отдаленных этапах отвыкания от наркотика. Одним из препаратов выбора (по соотношению эффективности и переносимости) для лечения диссомнии и других затяжных психопатологических состояний у больных наркоманией является миртазапин (ремерон).

Следует признать, что в целом эффективность воздействия антидепрессантов на клиническую симптоматику опиоидной зависимости имеет ограниченный характер. Это, по-видимому, объясняется относительно небольшой выраженностью аффективных нарушений в общей структуре психических расстройств, а также отмечаемым многими исследователями атипичным характером их патогенетических механизмов и клинических проявлений [Надеждин А.В., 2000; Крупицкий Е.М. и др., 2001].

Недостаточное соответствие фармакологического действия антидепрессантов ожидаемым клиническим эффектам можно рассматривать в качестве одного из проявлений своеобразия лекарственных реакций у больных опийной наркоманией. Кроме того, ограниченное использование лечебного потенциала антидепрессантов объясняется наличием латентного периода, отделяющего начало приема препаратов от первых проявлений клинических эффектов и составляющего 7—15 дней [Мосолов С.Н., 1995; Baldessarini R.J., 1996]. Для того чтобы рассчитывать на своевременное развитие клинических эффектов антидепрессантов в постабстинентном периоде, их необходимо назначать как можно раньше, а именно в период синдрома отмены опиоидов. Вместе с тем хорошо известно, что антидепрессанты с выраженной холинолитической активностью (в первую очередь препараты трициклической структуры) способны провоцировать развитие делирия при их назначении в период острой депривации опиоидов. Известно также, что фармакологическое действие многих антидепрессантов характеризуется наличием диссоциации клинических эффектов: в то время как тимоаналептическое влияние, необходимое для воздействия на аффективную и собственно аддиктивную симптоматику (влечение к ПАВ), находится в латентном состоянии, неспецифическое стимулирующее дейст-

ние развивается в опережающем порядке. Неспецифическое стимулирующее влияние антидепрессантов нередко способствует усугублению психопатологических проявлений — повышает уровень тревоги, усиливает раздражительность, ухудшает и без того затрудненное засыпание и, что наименее желательно, в ряде случаев усиливает влечение к наркотику.

Таким образом, неблагоприятные побочные действия антидепрессантов, повышающие риск преждевременного выхода больных из лечебных программ, развиваются (по крайней мере в части случаев) значительно раньше, чем ожидаемые лечебные эффекты. Отмеченные особенности фармакологического действия антидепрессантов, безусловно, ограничивают их применение в лечении больных опишной наркоманией.

Противосудорожные средства с нормотимическими свойствами

Клиническая практика показывает, что антиконвульсанты-нормотимики, в том числе карбамазепин (финлепсин), обладают определенным эффектом при лечении опишной наркомании. Препараты этой группы потенцируют седативные эффекты лекарственных средств, назначаемых с целью купирования острых проявлений синдрома отмены опиоидов. Назначение карбамазепина при поступлении больного в клинику наряду с другими лекарственными препаратами, обладающими свойствами супрессоров ЦНС, способствует редукции тревоги, ипохондрических переживаний, уменьшает раздражительность и другие психопатологические проявления синдрома отмены. Быстрое улучшение психического состояния больных при поступлении в клинику повышает их готовность к лечению (compliance) и способствует более успешной реализации лечебных программ. Однако в последующие дни прием карбамазепина и его аналогов, как правило, не дает анксиолитического, тимостабилизирующего и других клинически необходимых эффектов, а лишь усиливает проявления полипрагмазии.

Избыточная седация, не сопровождающаяся благоприятными фармакологическими эффектами, выражена тем сильнее, чем выше степень поражения печени у больных и чем более замедлен клиренс лекарственных средств (карбамазепин метаболизируется в печени путем реакции ацетилирования, и его клиренс может быть существенно замедлен в связи с фенотипически обусловленным замедленным метаболизмом даже у здоровых лиц с интактной функцией печени). Исходя из этих данных, представляется целесообразным однократное (реже — двукратное) назначение карбамазепина при поступлении больных в клинику на фоне развернутых проявлений абстинентного состояния с последующей отменой препарата.

Антик
мазепин)
абстинен
дисфория
лем. Пок
алкоголи
пароксиз
позволяет
средств в
гольных
бензодиа
ном). Од
стинентн
противосу
ми не про
Подобные
на клини
мнению,
низмов, л
нии (вопр
лирующих
ний аддик

Важно
нами бол
рожных с
состояний
лап Ю.П.

Таким
ские свой
мере у бо
лекарств с
ется клин
что ценно
лечения о
ния алког

Сущест
ные преим
вальпроато
аддиктивно
иметь анти
мат в соче
требует под

Средства
Препараты
инвазивную
опиоидного
сика

Антиконвульсанты-нормотимики (в первую очередь карбамазепин) оказывают выраженное влияние на алкогольный абстинентный синдром, вызванное им влечение к алкоголю и дисфорические состояния у лиц, злоупотребляющих алкоголем. Показания к применению антиконвульсантов в лечении алкоголизма обусловлены и относительно высокой частотой пароксизмальных нарушений при данном заболевании. Это позволяет рассматривать указанную группу лекарственных средств в качестве препаратов выбора в лечении острых алкогольных расстройств (наряду с барбитуратами, производными бензодиазепина, адреномиметическими средствами и тиаминном). Однако в лечении абстинентного синдрома и постабстинентных расстройств у больных опийной наркоманией противосудорожные средства с нормотимическими свойствами не проявляют столь убедительных клинических эффектов. Подобные различия в степени фармакологического влияния на клинически сходные феномены указывают, по нашему мнению, на существенные различия патогенетических механизмов, лежащих в основе алкоголизма и опийной наркомании (вопреки точке зрения некоторых исследователей, постулирующих нейробиологическую идентичность всех заболеваний аддиктивного круга).

Важно отметить также, что ни у одного из наблюдавшихся нами больных опийной наркоманией мы не выявляли судорожных синдромов даже в период развернутых абстинентных состояний, осложненных делириозными психозами [Сиволап Ю.П., 2003].

Таким образом, можно резюмировать, что нормотимические свойства антиконвульсантов не проявляются в должной мере у больных опийной наркоманией, а применение этих лекарств с целью снижения судорожной готовности не диктуется клинической потребностью. Все это позволяет считать, что ценность противосудорожных препаратов для практики лечения опийной наркомании (в отличие от программ лечения алкоголизма) сравнительно невелика.

Существуют основания для предположения, что определенные преимущества по сравнению с карбамазепином и натрия вальпроатом в воздействии на патологические мотивации и аддиктивное поведение больных опийной наркоманией может иметь антиконвульсант топирамат (топамакс), а также топирамат в сочетании с вальпроатами, однако это предположение требует подтверждения в ходе специальных исследований.

Средства для неингаляционного наркоза

Препараты этой группы позволяют осуществлять наиболее инвазивную и технически сложную методику купирования опиоидного абстинентного синдрома — ускоренную детоксикацию. Кроме того, мощное гипноседативное действие

средств для неингаляционного наркоза дает возможность потенцировать клинические эффекты лекарственных средств других групп при крайних формах фармакорезистентности диссомнических состояний, а также при психомоторном возбуждении, не купируемом нейролептиками и комбинацией нейролептиков с транквилизаторами. Необходимость применения средств для наркоза в лечении отдельных случаев опиоидной зависимости отражает высокую толерантность лиц с обусловленную этим фармакорезистентность многих психопатологических феноменов. К средствам для наркоза, так же как к транквилизаторам и снотворным средствам, быстро формируется толерантность (вплоть до тахифилаксии), причем она имеет перекрестный характер с препаратами снотворно-седативной группы. В фармакодинамическом отношении средства для наркоза обнаруживают большое сходство с транквилизаторами и снотворными средствами, тем более что нередко они принадлежат к одной химической группе. Например, мидазолам (дормикум) в химическом отношении является производным бензодиазепина, как и большинство транквилизаторов. Более того, существует лекарственная форма мидазолама, предназначенная для приема внутрь в качестве анксиолитика. В связи с быстрым формированием толерантности средства для наркоза могут применяться лишь на этапе купирования острых депривационных расстройств. В постабстинентном периоде показания к их применению практически отсутствуют. Следует также принимать во внимание, что из-за относительно небольшой терапевтической широты средств для наркоза эти препараты нельзя использовать вне специализированных отделений с реанимационным оснащением.

Таким образом, несмотря на некоторые дополнительные возможности, предоставляемые средствами для наркоза, в целом эти препараты имеют узкий спектр показаний к назначению и ограниченное применение в лечении больных опиоидной наркоманией.

Ноотропные и нейрометаболические средства

В период острой отмены опиоидов и ранний постабстинентный период препараты этой группы проявляют нежелательное стимулирующее действие, могут повышать уровень тревоги и степень раздражительности, усиливать негативные тенденции в поведении больных, а также способствовать усилению влечения к наркотикам. Неспецифическое стимулирующее действие ноотропных и нейрометаболических средств в определенной мере сближает их с антидепрессантами. В развернутых стадиях постабстинентного состояния и тем более на отдаленных этапах отвыкания от опиоидов ноотропные и

нейром
ние на
комани
лоапати

Так
льно на
время к
перенос
примене
ства име
больных
объясня
ных опи
нарколо

α_2 -Адре
Агонист
дин (кло
хотропн
различн
ленной
психиче
Препара
вегетоста
седативн
ков, тра
наркоза.
острые п
альные в
тации к
стояния
вания ил
осложнен
Внутриве
ет высок
эффектам

Собств
тить толе
нией к г
одновремен
группы ф
стью сниж
дается раз
рицательн
ность к г
стороны,
применени
служит до

нейрометаболические средства оказывают благотворное влияние на психическое состояние многих больных опийной наркоманией, и показанием к их применению могут служить вялопатические и субдепрессивные расстройства.

Таким образом, применение ноотропных средств нежелательно на ранних стадиях лечения опийной наркомании, в то время как на отдаленных этапах отвыкания от наркотиков их переносимость улучшается и могут возникать показания к их применению. В целом, по нашему мнению, ноотропные средства имеют ограниченную ценность для лечения большинства больных опийной наркоманией, что в числе прочих причин объясняется относительно небольшой выраженностью у больных опийной наркоманией (в отличие от других категорий наркологических больных) психоорганических изменений.

α_2 -Адреномиметики центрального действия

Агонисты центральных адренергических рецепторов клонидин (клофелин) и его аналоги не относятся к категории психотропных средств, но благодаря выраженному влиянию на различные проявления синдрома отмены опиоидов в определенной мере способствуют разрешению проблемы острых психических расстройств у больных опийной наркоманией. Препараты этой группы обладают умеренным седативным и вегетостабилизирующим влиянием. Они также потенцируют седативные эффекты других супрессоров ЦНС: нейролептиков, транквилизаторов и снотворных препаратов, средств для наркоза. Клонидин и его аналоги не только подавляют острые проявления синдрома отмены, но и смягчают резидуальные вегетативные нарушения, сохраняющиеся после адаптации к налтрексону. Прямое влияние на абстинентные состояния позволяет добиваться с помощью клонидина купирования или по крайней мере смягчения симптомов такого осложнения абстинентного синдрома, как острый делирий. Внутривенное инфузионное введение клонидина обеспечивает высокую управляемость как желательными клиническими эффектами, так и побочными действиями препарата.

Собственные клинические наблюдения позволяют отметить толерантность большинства больных опийной наркоманией к гемодинамическому действию клонидина: даже при одновременном назначении препарата с нейролептиками из группы фенотиазина (обладающими выраженной способностью снижать артериальное давление) практически не наблюдается развития сосудистого коллапса или выраженного отрицательного хронотропного влияния. Отмеченная толерантность к гемодинамическим эффектам клонидина, с одной стороны, позволяет считать относительно безопасным его применение в лечении больных наркоманией, с другой — служит дополнительным подтверждением высказываемого

нами ранее тезиса о выраженном своеобразии лекарственных реакций у толерантных к опиоидам лиц.

Наличие перечисленных свойств позволяет считать применение клонидина и его аналогов патогенетически обоснованным ключевым компонентом комплексного лечения синдрома отмены опиоидов и постабстинентных расстройств у больных опишной наркоманией.

Нестероидные противовоспалительные средства

Единственным показанием к применению НПВС в клинике опишной наркомании является болевой синдром, обусловленный состоянием отмены опиоидов. Благодаря потенцированию отдельных фармакологических эффектов супрессоров ЦНС нестероидные противовоспалительные препараты служат дополнением к таким средствам воздействия на синдром отмены опиоидов, как центральные адреномиметики, опиоиды-агонисты и психотропные средства, и находят применение в период максимальных абстинентных проявлений и в ранний постабстинентный период. Из 3 применявшихся нами препаратов (диклофенак, кеторолак и пироксикам) наибольший обезболивающий эффект отмечен у кеторолака, который можно рассматривать в качестве препарата выбора из группы НПВС для купирования болевого синдрома, вызванного отменой опиоидов. Общая эффективность НПВС в лечении опишной наркомании, по нашему мнению, сравнительно невелика, и эти препараты следует относить к категории вспомогательных лечебных средств.

Агонисты опиоидных рецепторов

Опиоидные агонисты благодаря прямому влиянию на абстинентное состояние способны смягчать обусловленные отменой опиоидов психические нарушения, в том числе острые психозы, развивающиеся при отмене опиоидов. Вместе с тем данные препараты увеличивают общую продолжительность абстинентного периода и представляют препятствия для раннего применения опиоидных антагонистов. К агонистам опиоидных рецепторов быстро формируется толерантность и вторичная (ятрогенная) зависимость. Мы считаем, что опиоиды-агонисты в лечении больных опишной наркоманией должны применяться крайне ограниченно, тем более что возможности современной фармакологии позволяют находить патогенетически обоснованные, эффективные и достаточно безопасные альтернативы подходам, основанным на опиоидном замещении.

Антагонисты опиоидных рецепторов

Препараты этой группы налоксон и налтрексон не относятся к категории психотропных средств, однако оказывают опре-

деленное в
од острой
У некоторы
вышается у
жительност
опиондны
щее влиян
действие н
га. Возник
введении и
завершенн
и наблюда
ре особен
неспецифи
прямого а
приему на
ных реакци
вершеннос
ности к оп
ным опиш
блюдениях
сывороточ
на гепатот
реакции во
адаптаци
специально
литических
обратимое
состоянием

Контроль
позволяет
развитие р
собой соп
грамм пре
наркомани

Одним
ванных бол
менения ле
ропных пре
печень и о
ние на фун
У многи
замедляется
снижением

деленное влияние на психическое состояние больных в период острой отмены опиоидов и в постабстинентный период. У некоторых больных в период адаптации к налтрексону повышается уровень тревоги и усиливаются проявления раздражительности. С.В. Литвинцев (2002) отмечает способность опиоидных антагонистов оказывать умеренное стимулирующее влияние на больных наркоманией, благоприятное воздействие на расстройства абуллического и астенического круга. Возникновение дисфорических реакций при повторном введении налоксона рассматривается в качестве маркера незавершенности лечения синдрома отмены опиоидов. Видимо, и наблюдавшиеся нами феномены, и отмеченные в литературе особенности действия налтрексона служат проявлением неспецифического активирующего влияния препарата как прямого антагониста наркотиков. Адаптация к повторному приему налтрексона, не вызывающему развития реабстинентных реакций, может рассматриваться в качестве критерия завершенности программ детоксикации и отсутствия толерантности к опиоидам-агонистам. Назначение налтрексона больным опийной наркоманией, как было отмечено в наших наблюдениях, способно вызывать кратковременное повышение сывороточной активности ферментов печени, что указывает на гепатотоксические свойства препарата. Однако подобные реакции возникают в раннем постабстинентном периоде при адаптации к препарату и в дальнейшем исчезают даже без специальной терапии. Видимо, развитие транзиторных цитолитических реакций может служить указанием на резкое и обратимое усиление дезадаптивных процессов, вызванных состоянием отмены опиоидов.

Контролируемый прием налтрексона во многих случаях позволяет предотвратить повторное употребление опиоидов и развитие рецидива болезни и, таким образом, представляет собой *conditio sine qua non* для успешной реализации программ превентивной (противорецидивной) терапии опийной наркомании.

8.3. Особенности лечения ВИЧ-инфицированных больных

Одним из главных принципов лечения ВИЧ-инфицированных больных наркоманией является щадящий режим применения лекарственных средств, в первую очередь психотропных препаратов, создающих метаболическую нагрузку на печень и оказывающих в ряде случаев неоднозначное влияние на функции ЦНС.

У многих ВИЧ-инфицированных больных наркоманией замедляется клиренс лекарств, что может быть обусловлено снижением функции печени и почек (замедление печеночно-

го клиренса у больных наркоманией в первую очередь обусловлено хроническим гепатитом). С другой стороны, ВИЧ-инфекция является одним из причинных факторов развития энцефалопатии. Развивающиеся в связи с этим нейроорганические расстройства приводят к снижению переносимости психотропных препаратов (в первую очередь нейролептиков), что проявляется увеличением частоты и тяжести нежелательных эффектов лекарств. Снижение переносимости касается не только классических нейролептических средств, но и атипичных нейролептиков новых поколений.

Терапевтическая проблема ВИЧ-инфицированных больных наркоманией дополнительно осложняется тем, что эти пациенты страдают более выраженными психическими расстройствами, чем неинфицированные больные и, следовательно, требуют более активного применения психотропных средств.

Следует принимать во внимание, что спектр неблагоприятных эффектов нейролептиков включает иммуносупрессивное действие, что весьма нежелательно для ВИЧ-инфицированных лиц в связи с повышением риска развития опасных вторичных инфекций.

Ослабление иммунитета способствует развитию соматических осложнений, возникающих в период лечения наркомании, особенно на этапе антиабстинентной терапии. Пациентам с ВИЧ-инфекцией следует крайне осторожно проводить активные мероприятия по снижению толерантности к опиоидам, в том числе ускоренную детоксикацию.

В фазе острой депривации опиоидов возрастает риск активизации условно патогенной флоры и развития оппортунистических инфекций. В период лечения ОАС во многих случаях, особенно при катетеризации вен, показано превентивное назначение антибиотиков.

Важной клинической проблемой антиабстинентной терапии больных наркоманией является профилактика пневмонии. У больных с ВИЧ-инфекцией пневмония и другие инфекционно-воспалительные процессы (инфекционный эндокардит, сепсис, туберкулез) характеризуются неблагоприятным течением и прогнозом, выраженной резистентностью к антибактериальной терапии [Рохлина М.Л., Иванец Н.Н., 1999].

8.4. Перспективные направления поиска новых подходов к лечению опиоидной зависимости

Повышение эффективности лечения опиной наркомании и других форм злоупотребления ПАВ в первую очередь определяется поиском новых терапевтических подходов.

К числу перспективных, но недостаточно изученных направлений лечения опиоидной зависимости J.C.M. Brust

(2004) относит к γ-винил-γ-амино-
стов, баклофена
мы действия пер
потенциальные
лишь тактически
проявления боле
высить результа
лом.

G.E. Bigelow
жение, что опре
ление сулит изу
опиоидных реце
вия между ними

Перспективны
разработка неме
стаза наркологич
авт. (2002) прод
воздействия гип
мены различных

Возможно, бо
идной зависимо
нию принципиал
ных средств, нес

По-настоящему
эффективного во
наркотику, так к
ному воздействию
рабельность адди
то время как ле
этап лечения нар
нений). Наиболе
ется разработка
влияющих на фу
мы вознагражден

(2004) относит использование γ -гидроксимасляной кислоты, γ -винил- γ -аминомасляной кислоты, опиоидных κ -антагонистов, баклофена и ибогаина. Очевидно, однако, что механизмы действия перечисленных лекарственных препаратов и их потенциальные клинические эффекты могут предоставить лишь тактические преимущества в воздействии на отдельные проявления болезни, но вряд ли способны существенно повысить результативность лечения опийной наркомании в целом.

G.E. Bigelow и K.L. Preston (2003) высказывают предположение, что определенные перспективы в ближайшее десятилетие сулит изучение функций отдельных типов и субтипов опиоидных рецепторов, определение характера взаимодействия между ними и синтез специфических лигандов.

Перспективным для наркологической практики является разработка немедикаментозных способов коррекции гомеостаза наркологических больных. Так, Н.М. Епифановой и соавт. (2002) продемонстрированы эффективные возможности воздействия гипербарической оксигенации на синдромы отмены различных ПАВ, в том числе опиоидов.

Возможно, более высокая результативность лечения опиоидной зависимости может быть достигнута благодаря созданию принципиально нового класса (или классов) лекарственных средств, необходимость которого не вызывает сомнений.

По-настоящему инновационным может быть поиск путей эффективного воздействия на первичные формы влечения к наркотику, так как именно их резистентность к лекарственному воздействию во многом определяет крайне низкую курбельность аддиктивных заболеваний аффективного круга (в то время как лечение синдрома отмены как инициальный этап лечения наркомании не представляет серьезных затруднений). Наиболее перспективным в этом смысле представляется разработка лекарственных препаратов, избирательно влияющих на функции гипотетической церебральной «системы вознаграждения» (reward system).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Аведисова А.С. Гипнотики: достижения современной психофармакологии// Журн. неврол. и психиатр. — 2003. — № 1. — С. 51—53.
- Альтшулер В.Б., Кравченко С.Л., Павлова О.О. Соотношения между депрессией, патологическим влечением к алкоголю и влечением к опиатам// Материалы Международной конференции психиатров (Москва, 16—18 февраля 1998 г.). — М.: РЦ «Фармединфо», 1998. — С. 294.
- Анохина И.П. Основные биологические механизмы алкогольной и наркотической зависимости. — В кн.: Руководство по наркологии (в 2 т.). — М.: Медпрактика-М, 2002. — Т. 1. — С. 33—41.
- Битенский В.С., Херсонский Б.Г., Дворяк С.В., Глушков В.А. Наркомании у подростков. — Киев: Здоров'я, 1989. — 212 с.
- Благов Л.Н., Найденова Н.Г., Власова И.Б., Найденова И.Н. Клинические аспекты и фармакотерапия опиоидной зависимости//Наркология. — 2002. — № 5. — С. 41—43.
- Бориневич В.В. Наркомании. — М.: Медгиз, 1963. — 275 с.
- Бохан Н.А., Пронин С.В., Пронина Н.А. Клонидин-налоксоновая терапия опиоидной зависимости (взаимодействие с показателями центральной гемодинамики). — Томск: Изд-во Томского университета, 2005. — 146 с.
- Врублевский А.Г. Наркомании и токсикомании: общие представления. — В кн.: Лекции по клинической наркологии/Под ред. Н.Н. Иванца. — М., 1995. — С. 135—139.
- Гехт А.Б., Полунина А.Г., Брюн Е.А., Гусев Е.И. Неврологические нарушения у больных героиновой наркоманией при острой абстиненции и в раннем постабстинентном периоде//Журн. неврол. и психиатр. — 2003. — № 103 (2). — С. 9—15.
- Гофман А.Г. Клиническая наркология. — М.: Миклош, 2003. — 215 с.
- Дмитриева Т.Б., Игонин А.Л., Клименко Т.В. и др. Злоупотребление психоактивными веществами (клинический и правовой аспекты). — М.: МНЦ «Инфокоррекция», 2003. — 316 с.
- Егоров А.Ю. Возрастная наркология. — СПб.: Дидактика Плюс; М.: Институт общегуманитарных исследований, 2002. — 272 с.
- Епифанова Н.М., Давыдов Б.В., Федорова Н.В. и др. Гипербарическая оксигенация в лечении токсико-гипоксической энцефалопатии у больных с алкогольным и наркотическим абстинентным синдромом. — В кн.: Неотложные состояния в наркологии/Под ред. Б.Д. Цыганкова. — М.: Медпрактика-М, 2002. — С. 86—89.
- Ерышев О.Ф., Рыбакова Т.Г., Шабанов П.Д. Алкогольная зависимость: Формирование, течение, противорецидивная терапия: Руководство для врачей. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002. — 191 с.
- Жариков Н.М., Тюльпин Ю.Г. Психиатрия: Учебник. — М.: Медицина, 2000. — 544 с.
- Жислин С.Г. Очерки клинической психиатрии. — М.: Медицина, 1965. — 319 с.
- Звартау Э.Э. Базисная и клиническая фармакология бупренорфина//НИ-ДА-СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова: Материалы Международного ра-

бочего сов
клиническ
Иванец Н.Н., Ви
ских забол
практика-
Клименко Т.В., С
ма патоло
хической
Клименко Т.В., Д
тивности
фоне злоу
в обществе
социально
2004. — С.
Кошкина Е.А. Р
ской Феде
наркол. —
Крупницкий Е.М.,
стимуляци
ангедонии)
2001. — №
Линденбаум А.В.
абстинентн
(10—13 окт
Литвинцев С.В. С
РФ на совр
Михалев И.В. Не
ного синдр
Мишнаевский А.Л.
Автореф. д
Надеждин А.В. Ф
стиненции,
Надеждин А.В. С
наркомани
Надеждин А.В., В
варин в ком
2002. — №
Найденова Н.Г. П
лиц молоде
гии/Под ре
23.
Орловская Д.Д. С
В кн.: Руко
ский, Д.Д. С
1999. — Т. 1
Остапенко Ю.Н.,
опия (клини
врачей. — М
Певцов Г.В. Изме
молодого во
Погосов А.В., Бар
при опийны
Погосов А.В., Мус
нокультурал
192 с.
Портнов А.А., Пят
цина, 1973. —
Пронина Н.А. Кли
центральной
рапии опио
Томск, 2005.

- бочего совещания «Фармакотерапия наркоманий: фундаментальные и клинические исследования». — СПб., 2003. — С. 9—10.
- Иванец Н.Н., Винникова М.А. Современная концепция терапии наркологических заболеваний. — В кн.: Руководство по наркологии. — М.: Медпрактика-М, 2002. — Т. 2. — С. 6—24.
- Клименко Т.В., Субханбердина А.С. Психопатологические особенности синдрома патологического влечения к наркотикам в структуре сочетанной психической патологии//Наркология. — 2002. — № 12. — С. 21—23.
- Клименко Т.В., Дворин Д.В., Субханбердина А.С. Динамика противоправной активности у больных с различными психическими расстройствами на фоне злоупотребления опиатами. Психическое здоровье и безопасность в обществе: Научные материалы первого национального конгресса по социальной психиатрии (Москва, 2—3 декабря 2004 г.). — М.: ГЕОС, 2004. — С. 66—67.
- Кошкина Е.А. Распространенность наркологических заболеваний в Российской Федерации в 2000 г. по данным официальной статистики//Вопр. наркол. — 2001. — № 3. — С. 61—67.
- Крупницкий Е.М., Бураков А.М., Гриненко А.Я. и др. Транскраниальная электростимуляция (ТЭС) в лечении постабстинентных расстройств (синдрома ангедонии) у больных героиновой наркоманией//Вопр. наркол. — 2001. — № 6. — С. 33—37.
- Линденбаум А.В. Острые психотические расстройства при лечении опиатного абстинентного синдрома: Материалы XIII съезда психиатров России (10—13 октября 2000 г.) — С. 251.
- Литвинцев С.В. Организация наркологической помощи в Вооруженных Силах РФ на современном этапе//Вопр. наркол. — 2002. — № 1. — С. 3—7.
- Михалев И.В. Неврологическая интерпретация клиники опиоидного абстинентного синдрома//Вопр. наркол. — 2003. — № 2. — С. 12—16.
- Мишнаевский А.Л. Поражение внутренних органов при опиоидной наркомании: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — М., 2001. — 48 с.
- Надеждин А.В. Феноменология расстройств общего чувства при опиоидной абстиненции//Вопр. наркол. — 1994. — № 3. — С. 27—32.
- Надеждин А.В. О применении «заместительной терапии» у больных опиоидной наркоманией//Вопр. наркол. — 2001. — № 5. — С. 66—71.
- Надеждин А.В., Воронков А.А., Тетенова Е.Ю., Авдеев С.Н. Антидепрессант феварин в комплексной терапии героиновой наркомании//Вопр. наркол. — 2002. — № 3. — С. 26—33.
- Найденова Н.Г. Героиновая наркомания с малопрогрессирующим течением у лиц молодого возраста. — В кн.: Неотложные состояния в наркологии/Под ред. Б.Д. Цыганкова. — М.: Медпрактика-М, 2002. — С. 18—23.
- Орловская Д.Д. Структурно-функциональные основы деятельности мозга. — В кн.: Руководство по психиатрии: В 2 т./А.С. Тиганов, А.В. Снежневский, Д.Д. Орловская и др.; Под ред. А.С. Тиганова. — М.: Медицина, 1999. — Т. 1. — С. 110—126.
- Остапенко Ю.Н., Ильяшенко К.К. Острые отравления наркотиками группы опия (клиника, диагностика, лечение): Методические рекомендации для врачей. — М., 2003. — 18 с.
- Певцов Г.В. Изменения внутренних органов у больных опиатной наркоманией молодого возраста: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2001. — 26 с.
- Погосов А.В., Барбина Е.М. Аффективные расстройства и осознание болезни при опиоидной наркомании//Наркология. — 2002. — № 9. — С. 16—20.
- Погосов А.В., Мустафетова П.К. Опиоидная наркомания: История учения, этнокультуральные аспекты, клиника, лечение. — М.: Белые альвы, 1998. — 192 с.
- Портнов А.А., Пятницкая И.Н. Клиника алкоголизма (2-е изд.). — Л.: Медицина, 1973. — 390 с.
- Пронина Н.А. Клиническая динамика абстинентного синдрома и показателей центральной гемодинамики у больных при клонидин-налоксоновой терапии опиоидной зависимости: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Томск, 2005. — 22 с.

- Пятницкая И.Н. Наркомании: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1994. — 544 с.
- Пятницкая И.Н., Найденова Н.Г. Подростковая наркология: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2002. — 256 с.
- Пятницкая И.Н., Шаталов А.И. Девиантное поведение подростков: наркотизм, криминальность, экстремизм. — М.: Анахарсис, 2004. — 112 с.
- Рохлина М.Л., Козлов А.А. Наркомании. Медицинские и социальные последствия. Лечение. — М.: Анахарсис, 2001. — 208 с.
- Рохлина М.Л., Мохначев С.О. Особенности формирования и течения героиновой наркомании у женщин//Вопр. наркол. — 2001. — № 3. — С. 16–26.
- Смулевич А.Б. Неалкогольные токсикомании. — В кн.: Руководство по психиатрии: В 2 т./Под ред. А.В. Снежневского. — М.: Медицина, 1983. — Т. 2. — С. 328–341.
- Худяков А.В. Дискуссионные вопросы диагностики изменений личности при наркомании//Вопр. наркол. — 2001. — № 5. — С. 71–73.
- Чернобровкина Т.В., Аркавий И.В. Лабораторные маркеры опийной зависимости у подростков. — В кн.: Неотложные состояния в наркологии/Под ред. Б.Д. Цыганкова. — М.: Медпрактика-М, 2002. — С. 62–67.
- Чирко В.В., Демина М.В. Очерки клинической наркологии (наркомании и токсикомании: клиника, течение, терапия). — М.: Медпрактика-М, 2002. — 240 с.
- Шахмарданов М.З., Надеждин А.В. ВИЧ-инфекция в практике нарколога: эпидемиология, клиника, диагностика, лечение. — В кн.: Руководство по наркологии (в 2 т.). — М.: Медпрактика-М, 2002. — Т. 2. — С. 379–394.
- Шахмарданов М.З., Надеждин А.В. Парентеральные вирусные гепатиты в наркологической практике. — В кн.: Руководство по наркологии (в 2 т.). — М.: Медпрактика-М, 2002. — Т. 2. — С. 358–378.
- Энтин Г.М., Гофман А.Г., Музыченко А.Г., Крылов Е.Н. Алкогольная и наркотическая зависимость: Практическое руководство для врачей. — М.: Медпрактика-М, 2002. — 328 с.
- Alonzo N.C., Bayer B.M. Opioids, immunology, and host defenses of intravenous drug abusers//Infect-Dis-Clin-North-Am. — 2002. — Vol. 16, N 3. — P. 553–69.
- Au-Yeung K., Lai C. Toxic leucoencephalopathy after heroin inhalation//Australas Radiol. — 2002. — Vol. 46, N 3. — P. 306–308.
- Avants S.K., Margolin A., Usubiaga M.H., Doebrick C. Targeting HIV-related outcomes with intravenous drug users maintained on methadone: a randomized clinical trial of a harm reduction group therapy//J. Subst. Abuse Treat. — 2004. — Vol. 26, N 2. — P. 67–78.
- Backmund M., Meyer K., Eichenlaub D., Schutz C.G. Predictors for completing an inpatient detoxification program among intravenous heroin users, methadone substituted and codeine substituted patients//Drug Alcohol Depend. — 2001. — Vol. 64, N 2. — P. 173–180.
- Beitchman J.H., Adlaf E.M., Douglas L. et al. Comorbidity of psychiatric and substance use disorders in late adolescence: a cluster analytic approach//Am. J. Drug Alcohol Abuse. — 2001. — Vol. 27, N 3. — P. 421–440.
- Berson A., Gervais A., Cazals D. et al. Hepatitis after intravenous buprenorphine misuse in heroin addicts//J. Hepatol. — 2001. — Vol. 34, N 2. — P. 346–350.
- Blattler R., Dobler-Mikola A., Steffen T., Uchtenhagen A. Decreasing intravenous cocaine use in opiate users treated with prescribed heroin//Soz. Praventivmed. — 2002. — Vol. 47, N 1. — P. 24–32.
- (Bleuler E.). Руководство по психиатрии. — Берлин: Врач, 1920. — 542 с.
- Bolognini M., Laget J., Plancherel B. et al. Drug use and suicidal attempts: the role of personality factors//Subst. Use Misuse. — 2002. — Vol. 37, N 3. — P. 337–356.
- Borg L., Ho A., Wells A. et al. The use of levo-alpha-acetylmethadol (LAAM) in methadone patients who have not achieved heroin abstinence//J. Addict. Dis. — 2002. — Vol. 21, N 3. — P. 13–22.
- Boyd S.J., Thomas-Gosain N.F., Umbricht A., et al. Gender differences in indices of opioid dependency and medical comorbidity in a population of hospitalized

HIV-inf
P. 281—
Bovasso G.B.,
diction
mes in
2001.
Brands B., B
hadone
N 1. —
Brehmer C., I
Switzerl
P. 23—6
Brown R., Lo
overview
2000. —
Brust J.C.M. N
sevier In
Burrow D.L.,
oxycodo
P. 683—
Bushell T., En
tes in s
N 1. — P
Buttner A., Ma
sic Sci. I
Cacciola J.S.,
comorbi
Alcohol
Carrieri M.P.,
treatmen
cohol D
Chambers R.A.
dity in s
83.
Comer S.D., Co
tion by
301, N 1
Comings D.E.,
disorders
Corkery J.M., S
role in
P. 565—
Darke S., Ross
diction.
D'Aunno T., Po
national
P. 850—8
Deamer R.L., W
dose levo
P. 184—1
De Preux E., D
related h
134, N 21
Drouin C., Darre
motor and
2002. — V
Duaux E., Krebs
Psychiatry
Egan P.J., Becker
licit heroin
hiatr. — 20

- HIV-infected African-Americans//*Am. J. Addict.* — 2004. — Vol. 13, N 3. — P. 281–291.
- Evans G.B., Alterman A.I., Cacciola J.S., Cook T.G.* Predictive validity of the Addiction Severity Index's composite scores in the assessment of 2-year outcomes in a methadone maintenance population//*Psychol. Addict. Behav.* — 2001. — Vol. 15, N 3. — P. 171–176.
- Brands B., Blake J., Marsh D.* Changing patient characteristics with increased methadone maintenance availability//*Drug Alcohol Depend.* — 2002. — Vol. 66, N 1. — P. 11–20.
- Brehmer C., Iten P.X.* Medical prescription of heroin to chronic heroin addicts in Switzerland — a review. *Forensic Sci. Int.* — 2001. — Vol. 121, N 1–2. — P. 23–6.
- Brown R., Lo R.* The physical and psychosocial consequences of opioid addiction: an overview of changes in opioid treatment//*Aust. N. Z. J. Ment. Health Nurs.* — 2000. — Vol. 9, N 2. — P. 65–74.
- Brust J.C.M.* Neurological aspects of substance abuse. — 2nd ed. — Philadelphia: Elsevier Inc. — 2004. — 477 p.
- Burrow D.L., Hagardorn A.N., Harlan G.C. et al.* A fatal drug interaction between oxycodone and clonazepam//*J. Forensic Sci.* — 2003. — Vol. 48, N 3. — P. 683–686.
- Bushell T., Endoh T., Simen A.A. et al.* Molecular components of tolerance to opiates in single hippocampal neurons//*Mol. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 61, N 1. — P. 55–64.
- Buttner A., Mall G., Penning R., Weis S.* The neuropathology of heroin abuse//*Forensic Sci. Int.* — 2000. — Vol. 113, N 1–3. — P. 435–442.
- Cacciola J.S., Alterman A.I., Rutherford M.J. et al.* The relationship of psychiatric comorbidity to treatment outcomes in methadone maintained patients//*Drug Alcohol Depend.* — 2001. — Vol. 61, N 3. — P. 271–280.
- Carrieri M.P., Rey D., Loundou A. et al.* Evaluation of buprenorphine maintenance treatment in a French cohort of HIV-infected injecting drug users//*Drug Alcohol Depend.* — 2003. — Vol. 72, N 1. — P. 13–21.
- Chambers R.A., Krystal J.H.* A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia//*Biol. Psychiatry.* — 2001. — Vol. 50, N 2. — P. 71–83.
- Comer S.D., Collins E.D., Fischman M.W.* Intravenous buprenorphine self-administration by detoxified heroin abusers//*J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2002. — Vol. 301, N 1. — P. 266–276.
- Comings D.E., Blum K.* Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioural disorders//*Prog. Brain Res.* — 2000. — Vol. 126. — P. 325–341.
- Corkery J.M., Schifano F., Ghodse A.H., Oyefeso A.* The effects of methadone and its role in fatalities//*Hum. Psychopharmacol.* — 2004. — Vol. 19, N 8. — P. 565–576.
- Darke S., Ross J.* Suicide among heroin users: rates, risk factors, and methods//*Addiction.* — 2002. — Vol. 97, N 11. — P. 1383–1394.
- D'Aunno T., Pollack H.A.* Changes in methadone treatment practice//*Results from a national panel study.* — 1988–2000. — *JAMA.* — 2002. — Vol. 288. — P. 850–862.
- Deamer R.L., Wilson D.R., Clark D.S. et al.* Torsades de pointes associated with high dose levomethadyl acetate (ORLAAM)//*J. Addict. Dis.* — 2001. — Vol. 20. — P. 184–187.
- De Preux E., Dubois-Arber F., Zobel F.* Current trends in illegal drug use and drug related health problems in Switzerland//*Swiss Med. Wkly.* — 2004. — Vol. 134, N 21–22. — P. 313–321.
- Drouin C., Darracq L., Trovero F. et al.* Alpha-1b-adrenergic receptors control locomotor and rewarding effects of psychostimulants and opiates//*J. Neurosci.* — 2002. — Vol. 22, N 7. — P. 2873–2884.
- Duaux E., Krebs M.O., Loo H., Poirier M.F.* Genetic vulnerability to drug use//*Eur. Psychiatry.* — 2000. — Vol. 15, N 2. — P. 109–114.
- Egan P.J., Becker F.W., Schumm F.* Spongiform leukoencephalopathy after inhaling illicit heroin and due to carbon monoxide-intoxication//*Fortschr. Neurol. Psychiatr.* — 2004. — Vol. 72, N 1. — P. 26–35.

- Egelko S., Galanter M., Derman H. et al. Improved psychological status in a modified therapeutic community for homeless MICA men//J. Addict. Dis. — 2002. — Vol. 21, N 2. — P. 75—92.
- Farrell M., Boys A., Bebbington P. et al. Psychosis and drug dependence//Br. J. Psychiatry. — 2002. — Vol. 181. — P. 393—398.
- Ferdinand R.F., Blum M., Verhulst F.C. Psychopathology in adolescence predicts substance abuse in young adulthood//Addiction. — 2001. — Vol. 96, N 6. — P. 861—870.
- (Ferrante F.M.). Опиоиды. — В кн.: Послеоперационная боль: Пер. с англ./Под ред. Ф.М. Ферранте, Т.Р. Вейд-Бонкора. — М.: Медицина, 1998. — С. 142—201.
- Fishbain D.A. Medico-legal rounds: medico-legal issues and breaches of «Standards of Medical Care» in opioid tapering for alleged opioid addiction//Pain Med. — 2002. — Vol. 3, N 2. — P. 135—142.
- Fischer B., Rehm J., Kirst M. et al. Heroin-assisted treatment as a response to the public health problem of opiate dependence//Eur. J. Public Health. — 2002. — Vol. 12, N 3. — P. 228—234.
- Franken I.H., Hendriks V.M., Haffmans P.M., van der Meer V. Coping style of substance abuse patients: effects of anxiety and mood disorders on coping change//J. Clin. Psychol. — 2001. — Vol. 57, N 3. — P. 299—306.
- Friedman H., Eisenstein T.K. Neurological basis of drug dependence and its effects on the immune system//J. Neuroimmunol. — 2004. — Vol. 147, N 1—2. — P. 106—108.
- Friedman S.R., Flom P.L., Kottiri B.J. et al. Drug use patterns and infection with sexually transmissible agents among young adults in a high-risk neighbourhood in New York City//Addiction. — 2003. — Vol. 98, N 2. — P. 159—169.
- Frishman W.H., Del Vecchio A., Sanal S., Ismail A. Cardiovascular manifestations of substance abuse. Part 2: alcohol, amphetamines, heroin, cannabis, and caffeine//Heart Dis. — 2003. — Vol. 5, N 4. — P. 253—271.
- Fugelstad A., Ahlner J., Brandt L. et al. Use of morphine and 6-monoacetylmorphine in blood for the evaluation of possible risk factors for sudden death in 192 heroin users//Addiction. — 2003. — Vol. 98, N 4. — P. 463—470.
- Gelkopf M., Levitt S., Bleich A. An integration of three approaches to addiction and methadone maintenance treatment: the self-medication hypothesis, the disease model and social criticism//Isr. J. Psychiatry Relat. Sci. — 2002. — Vol. 39, N 2. — P. 140—151.
- Gerra G., Zaimovic A., Raggi M.A. et al. Aggressive responding of male heroin addicts under methadone treatment: psychometric and neuroendocrine correlates//Drug Alcohol Depend. — 2001. — Vol. 65, N 1. — P. 85—95.
- Goldstein R.B., Bigelow C., McCusker J. et al. Antisocial behavioral syndromes and return to drug use following residential relapse prevention/health education treatment//Am. J. Drug Alcohol Abuse — 2001. — Vol. 27, N 3. — P. 453—482.
- Gonzalez G., Oliveto A., Kosten T.R. Treatment of heroin (diamorphine) addiction: current approaches and future prospects//Drugs. — 2002. — Vol. 62, N 9. — P. 1331—1343.
- Gossop M., Stewart D., Browne N., Marsden J. Factors associated with abstinence, lapse or relapse to heroin use after residential treatment: protective effect of coping responses//Addiction. — 2002. — Vol. 97, N 10. — P. 1259—1267.
- Greenblatt R.M., Jacobson L.P., Levine A.M. et al. Human herpesvirus 8 infection and Kaposi's sarcoma among human immunodeficiency virus-infected and uninfected women//J. Infect. Dis. — 2001. — Vol. 183, N 7. — P. 1130—1134.
- Greenspan D., Komaroff E., Redford M. et al. Oral mucosal lesions and HIV viral load in the Women's Interagency HIV Study (WIHS)//J. Acquir. Immune Defic. Syndr. — 2000. — Vol. 25, N 1. — P. 44—50.
- Gschwend P., Rehm J., Lezzi S. et al. Development of a monitoring system for heroin-assisted substitution treatment in Switzerland//Soz. Praventivmed. — 2002. — Vol. 47, N 1. — P. 33—38.
- Gutierrez F., Sangorrin J., Martin-Santos R. et al. Measuring the core features of personality disorders in substance abusers using the Temperament and Character Inventory (TCI)//J. Personal Disord. — 2002. — Vol. 16, N 4. — P. 344—359.

Gyarmathy V.,
titis B
users//J
P. 448—
Haas A.L., P
volved
2000. —
Haig T. Rand
treatme
N 3. —
Hill P., Dwyer
hoxyc
hol. —
Hohne C., De
failure]
Hyman S.E.,
and its
703.
(Jaspers K.).
1056 c.
Jentsch J.D.,
of the
and psy
P. 433—
John D., Kw
injector
treatme
172.
Johnson S.D.
morbid
specific
P. 412—
Joseph G., Sa
ted stic
Khurdayan V.
glial pr
Neuros
King V.L., Ki
dity on
Dis. —
Kirchmayer U.
naltrex
2002. —
Kleber H.D. C
ok of S
Press. —
Koob G.F. Ne
le//Eur
Krupitsky E.M.
ne in a
N 2. —
Kutz I., Rezn
hine//J
Ladewig D., L
ment of
Eur. Psy
Lee T.M., Pau
matched
Lenne M., Lin
atment:
alth. —

- Gyarmathy V.A., Neaigus A., Miller M. et al. Risk correlates of prevalent HIV, hepatitis B virus, and hepatitis C virus infections among non-injecting heroin users//J. Acquir. Immune Defic. Syndr. — 2002. — Vol. 30, N 4. — P. 448—456.
- Haas A.L., Peters R.H. Development of substance abuse problems among drug-involved offenders. Evidence for the telescoping effect//J. Subst. Abuse. — 2000. — Vol. 12, N 3. — P. 241—253.
- Haig T. Randomized controlled trial proves effectiveness of methadone maintenance treatment in prison//Can.HIV-AIDS Policy Law Rev. — 2003. — Vol. 8, N 3. — P. 48.
- Hill P., Dwyer K., Kay T., Murphy B. Severe chronic renal failure in association with hoxycodone addiction: a new form of fibrillary glomerulopathy//Hum. Pathol. — 2002. — Vol. 33, N 8. — P. 783—787.
- Hohne C., Donaubaue B., Kaisers U. [Opioids during anesthesia in liver and renal failure]//Anaesthesist. — 2004. — Vol. 53, N 3. — P. 291—303.
- Hyman S.E., Malenka R.C. Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence//Nat. Rev. Neurosci. — 2001. — Vol. 2, N 10. — P. 695—703.
- (Jaspers K.). Общая психопатология: Пер. с нем. — М.: Практика. — 1997. — 1056 с.
- Jentsch J.D., Roth R.H., Taylor J.R. Role for dopamine in the behavioral functions of the prefrontal and corticostriatal system: implications for mental disorders and psychotropic drug action//Prog. Brain Res. — 2000. — Vol. 126, N 3. — P. 433—453.
- John D., Kwiatkowski C.F., Booth R.E. Differences among out-of-treatment drug injectors who use stimulants only, opiates only or both: implication for treatment entry//Drug Alcohol Depend. — 2001. — Vol. 64, N 2. — P. 165—172.
- Johnson S.D., Stiffman A., Hadley-Ives E., Elze D. An analysis of stressors and comorbid mental-health problems that contribute to youth's paths to substance-specific services//J. Behav. Health Serv. Res. — 2001. — Vol. 28, N 4. — P. 412—426.
- Joseph G., Santosh C., Marimuthu R. et al. Spinal cord infarction due to a self-inflicted stick injury//Spinal cord. — 2004. — Vol. 42, N 11. — P. 655—658.
- Khurdayan V.K., Buch S., El-Hage N. et al. Preferential vulnerability of astroglia and glial precursors to combined opioid and HIV-1 Tat exposure in vitro//Eur. J. Neurosci. — 2004. — Vol. 19, N 12. — P. 3171—3182.
- King V.L., Kidorf M.S., Stoller K.B., Brooner R.K. Influence of psychiatric comorbidity on HIV-risk behaviors; changes during drug abuse treatment//J. Addict. Dis. — 2000. — Vol. 19, N 4. — P. 65—83.
- Kirchmayer U., Davoli M., Verster A.D., et al. A systematic review on the efficacy of naltrexone maintenance treatment in opioid dependence//Addiction. — 2002. — Vol. 97, N 10. — P. 1241—1249.
- Kleber H.D. Opioids: detoxification. — In: Galanter M., Kleber H.D. (eds). Textbook of Substance Abuse Treatment. — Washington, DC: American Psychiatric Press. — 2000. — P. 251—269.
- Koob G.F. Neuroadaptive mechanisms of addiction: studies of the extended amygdala//Eur. Psychopharmacol. — 2003. — Vol. 13, N 6. — P. 442—452.
- Krupitsky E.M., Masalov D.V., Didenko T.Y. et al. Prevention of suicide by naltrexone in a recently detoxified heroin addict//Eur. Addict. Res. — 2001. — Vol. 7, N 2. — P. 87—88.
- Kutz I., Reznik V. Rapid heroin detoxification using a single high dose of buprenorphine//J-Psychoactive-Drugs. — 2001. — Vol. 33, N 2. — P. 191—193.
- Ladewig D., Dursteler-McFarland K.M., Seifritz E. et al. New aspects in the treatment of heroin dependence with special reference to neurobiological aspects//Eur. Psychiatry. — 2002. — Vol. 17, N 3. — P. 163—166.
- Lee T.M., Pau C.W. Impulse control differences between abstinent heroin users and matched controls//Brain Inj. — 2002. — Vol. 16, N 10. — P. 885—889.
- Lenne M., Lintzeris N., Breen C. et al. Withdrawal from methadone maintenance treatment: prognosis and participant perspectives//Aust. N. Z. J. Public Health. — 2001. — Vol. 25, N 2. — P. 121—125.

- Leri F, Stewart J. Drug-induced reinstatement to heroin and cocaine seeking: a rodent model of relapse in polydrug use//Exp. Clin. Psychopharmacol. — 2001. — Vol. 9, N 3. — P. 297—306.
- Loas G., Atger F., Perdureau F., Verrier A. et al. Comorbidity of dependent personality disorder and separation anxiety disorder in addictive disorders and in healthy subjects//Psychopathology. — 2002. — Vol. 35, N 4. — P. 249—253.
- Lugoboni F., Migliozi S., Mezzelani P. et al. Progressive decrease of hepatitis B in a cohort of drug users followed over a period of 15 years: the impact of anti-HBV vaccination//Scand. J. Infect. Dis.— 2004. — Vol. 36, N 2. — P. 131—133.
- Madoz-Gurpide A., Sais-Amorim A., Baca-Garcia E., Ochoa E. [Crime-related aspects in heroin addict patients: relationship between crime and delinquency]//Actas Esp. Psiquiatr. — 2001. — Vol. 29, N 4. — P. 221—227.
- Manekeller S., Tolba R.H., Schroeder S. et al. [Analysis of vascular complications in intra-venous drug addicts after puncture of femoral vessels]//Zentralbl-Chir.— 2004. — Vol. 129, N 1. — P. 21—28.
- Margolin A., Avants S.K., Warburton L.A., Hawkins K.A. Factors affecting cognitive functioning in a sample of human immunodeficiency virus-positive injection drug users//AIDS Patient Care STDS. — 2002. — Vol. 16, N 6. — P. 255—267.
- Marsden J., Gossop M., Stewart D. et al. Psychiatric symptoms among clients seeking treatment for drug dependence. Intake data from the National Treatment Outcome Research Study//Br. J. Psychiatry. — 2000. — Vol. 176, N 2. — P. 285—289.
- Mattick R.P., Ali R., White J.M. et al. Buprenorphine versus methadone maintenance therapy: a randomized double-blind trial with 405 opioid-dependent patients//Addiction. — 2003. — Vol. 98, N 4. — P. 441—452.
- McCann B., Hunter R., McCann J. Cocaine/heroin induced rhabdomyolysis and ventricular fibrillation//Emerg. Med J. — 2002. — Vol. 19, N 3. — P. 264—265.
- McCusker M. Influence of hepatitis C status on alcohol consumption in opiate users in treatment//Addiction. — 2001. — Vol. 96, N 7. — P. 1007—1014.
- McGregor C., Ali R., White J.M. et al. A comparison of antagonist-precipitated withdrawal under anaesthesia to standard inpatient withdrawal as a precursor to maintenance naltrexone treatment in heroin users: outcomes at 6 and 12 months//Drug Alcohol Depend.— 2002.— Vol. 68, N 1.— P. 5—14.
- Merrill J.O. Policy progress for physician treatment of opiate addiction//J. Gen. Intern. Med. — 2002. — Vol. 17, N 5. — P. 361—368.
- Moos R.H., Nickol A.C., Moos B.S. Risk factors for symptom exacerbation among treated patients with substance use disorders//Addiction. — 2002. — Vol. 97, N 1. — P. 75—85.
- Munetz M.R., Geller J.L., Frese F.J. Commentary: capacity-based involuntary outpatient treatment//Am Acad. Psychiatry Law. — 2000. — Vol. 28, N 2. — P. 145—148.
- Nath A., Hauser K.F., Wojna V. et al. Molecular basis for interactions of HIV and drugs of abuse//J. Acquir. Immune Defic. Syndr. — 2002. — Vol. 31 (suppl. 2). — S 62—69.
- Neiman J., Haapaniemi H.M., Hillbom M. Neurological complications of drug abuse: pathophysiological mechanisms//Eur. J. Neurol. — 2000. — Vol. 7, N 6. — P. 595—606.
- Nestler E.J., Malenka R.C. The addicted brain//Sci-Am. — 2004. — Vol. 290. — P. 78—81.
- Neumark Y., Friedlander Y., Bar-Hamburger R. Family history and other characteristics of heroin-dependent Jewish males in Israel: results of a case-control study//Isr. Med. Assoc. J.— 2002.— Vol. 4, N 10.— P. 766—771.
- Nikolova M., Liubomirova M., Iliev A. et al. Clinical significance of antinuclear antibodies, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and anticardiolipin antibodies in heroin abusers//Isr. Med. Assoc. J. — 2002. — Vol. 4, N 11. — P. 908—910.
- Nordegren T. The A—Z Encyclopedia of Alcohol and Drug Abuse. — Parkland: Brown Walker Press, 2002. — 695 p.
- O'Brien C.P. Drug addiction and drug abuse. — In: Goodman & Gilman's

The F
McGr
O'Brien C.P.
Clin. I
Ochoa K.C.,
drug
P. 453
Ornoy A. The
rodeve
risk fo
P. 171
Ornoy A., Se
school
enviro
P. 668
Pergener T.V.
for enc
P. 49—
Pezawas L.,
flow sy
Porrata J.L.,
Rico//
Powell K.J.,
antagon
Pharma
Pugatch D., S
admitte
P. 337—
Pugsley M.K.
ids on t
P. 51—
Puigdollers E.
dicts er
Subst. U
Quaglio G., L
compari
drug use
Quaglio G., T
north-ea
on. — 2
Rajs J., Fugels
duced to
Lakartid
Raso A.M., Vis
dicts]//M
Rehm J., Gsch
heroin p
2001. —
Rice E.K., Isbe
renal fail
Richard A.J., M
of syring
23, N 3.
Roberts A. Psyc
abusers: e
20, N 5.
Roosen H.G., de
detoxificat
n.
Rosso

- The Pharmacological Basis of Pharmaceuticals. — 9th ed. — New York: McGraw Hill, 1996. — P. 557—577.
- O'Brien C.P. Recent developments in pharmacotherapy of substance abuse//J. Con. Clin. Psychol. — 1996. — Vol. 64, N 4. — P. 677—686.
- Ochoa K.C., Hahn J.A., Seal K.H., Moss A.R. Overdosing among young injection drug users in San Francisco//Addict. Behav. — 2001. — Vol. 26, N 3. — P. 453—460.
- Ornøy A. The impact of intrauterine exposure versus postnatal environment in neurodevelopmental toxicity: long-term neurobehavioral studies in children in risk for developmental disorders//Toxicol. Lett.— 2003.— Vol. 140—141.— P. 171—181.
- Ornøy A., Segal J., Bar-Hamburger R., Greenbaum C. Developmental outcome of school-age children born to mothers with heroin dependency: importance of environmental factors//Dev. Med. Child Neurol.— 2001.— Vol. 43, N 10.— P. 668—675.
- Pergener T.V., Klag M.J., Whelton P.K. Recreational drug use: a neglected risk factor for end stage renal disease//Am. J. Kidney Dis. — 2001. — Vol. 38, N 1. — P. 49—56.
- Pezawas L., Fischer G., Podreka I. et al. Opioid addiction changes cerebral blood flow symmetry//Neuropsychobiology.— 2002.— Vol. 45, N 2.— P. 67—73.
- Porrata J.L., Rosa A. Personality and psychopathology of drug addicts in Puerto Rico//Psychol. Rep. — 2000. — Vol. 86, N 1. — P. 275—280.
- Powell K.J., Abul-Husn N.S., Jhamandas A. et al. Paradoxical effects of the opioid antagonist naltrexone on morphine analgesia, tolerance, and reward in rats//J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2002. — Vol. 300, N 2. — P. 588—596.
- Pugatch D., Strong L.L., Has P. et al. Heroin use in adolescence and young adults admitted for drug detoxification//J. Subst. Abuse.— 2001.— Vol. 13, N 3.— P. 337—346.
- Pugsley M.K. The diverse molecular mechanisms responsible for the actions of opioids on the cardiovascular system//Pharmacol. Ther.— 2002.— Vol. 93, N 1.— P. 51—75.
- Puigdollers E., Domingo-Salvany A., Brugal M.T. et al. Characteristics of heroin addicts entering methadone maintenance treatment: quality of life and gender//Subst. Use Misuse. — 2004. — Vol. 39, N 9. — P. 1353—1368.
- Quaglio G., Lugoboni F., Talamini G. et al. Prevalence of tuberculosis infection and comparison of multiple-puncture liquid tuberculin test and Mantoux test among drug users//Scand. J. Infect. Dis. — 2002. — Vol. 34, N 8. — P. 574—576.
- Quaglio G., Talamini G., Lechi A. et al. Study of 2708 heroin-related deaths in north-eastern Italy 1985—98 to establish the main causes of death//Addiction. — 2001. — Vol. 96, N 8. — P. 1127—1137.
- Rajs J., Fugelstad A. [Sex cases of sudden death after snorting heroin analyzed. Reduced tolerance in periodic abuse a danger both in snorting and injecting]//Lakartidningen. — 2000. — Vol. 97, N 15. — P. 1834—1835.
- Raso A.M., Visentin I., Zan S. et al. [Vascular pathology of surgical interest in drug addicts]//Minerva Cardioangiol.— 2000.— Vol. 48, N 10.— P. 287—296.
- Rehm J., Gschwend P., Steffen T. et al. Feasibility, safety, and efficacy of injectable heroin prescription for refractory opioid addicts: a follow-up study//Lancet.— 2001. — Vol. 358, N 9291. — P. 1417—1423.
- Rice E.K., Isbel N.M., Becker G.J. et al. Heroin overdose and myoglobinuric acute renal failure//Clin. Nephrol.— 2000.— Vol. 54, N 6.— P. 449—454.
- Richard A.J., Mosier V., Atkinson J.S. New syringe acquisition and multi-person use of syringes among illegal drug users//J. Public Health Policy.— 2002.— Vol. 23, N 3. — P. 324—43.
- Roberts A. Psychiatric comorbidity in white and African-American illicit substance abusers: evidence for differential etiology//Clin. Psychol. Rev.— 2000.— Vol. 20, N 5. — P. 667—677.
- Roozen H.G., de Kan R., van den Brink W. et al. Dangers involved in rapid opioid detoxification while using opioid antagonists: dehydration and renal failure//Addiction. — 2002. — Vol. 97, N 8. — P. 1071—1073.
- Rossow I., Lauritzen G. Shattered childhood: a key issue in suicidal behaviour among drug addicts?//Addiction. — 2001. — Vol. 96, N 2. — P. 227—240.

- Rothman R.B., Gorelick D.A., Heischman S.J. et al. An open-label study of a functional opioid kappa antagonist in the treatment of opioid dependence//J. Subst Abuse Treat. — 2000. — Vol. 18, N 3. — P. 277—281.
- do Sameiro Faria M., Sampaio S., Faria V., Carvalho E. Nephropathy associated with heroin abuse in Caucasian patients//Nephrol. Dial. Transplant. — 2003. — Vol. 18, N 11. — P. 2308—2313.
- Sanchez-Carbonell X., Vilaregut A. A 10-year follow-up study on the health status of heroin addicts based on official registers//Addiction. — 2001. — Vol. 96, N 12. — P. 1777—1786.
- Schaar I., Ojehagen A. Severely mentally ill substance abusers: an 18-month follow-up study//Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol. — 2001. — Vol. 36, N 2. — P. 70—78.
- Schafer M., Schnack B., Soyka M. [Sexual and physical abuse during early childhood or adolescence and later drug addiction]//Psychother. Psychosom. Med. Psychol. — 2000. — Vol. 50, N 2. — P. 38—50.
- Sherman S.G., Hua W., Latkin C.A. Individual and environmental factors related to quitting heroin injection//Subst. Use Misuse. — 2004. — Vol. 39, N 8. — P. 1199—1214.
- Shippenberg T.S., Elmer G.I. The neurobiology of opiate reinforcement//Crit. Rev. Neurobiol. — 1998. — Vol. 12. — P. 267—281.
- Schubiner H., Tzelepis A., Milberger S. et al. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder among drug abusers//J. Clin. Psychiatry. — 2000. — Vol. 61, N 4. — P. 244—251.
- See R.E., Fuchs R.A., Ledford C.C., McLaughlin J. Drug addiction, relapse, and the amygdala//Ann. N.Y.Acad. Sci. — 2003. — Vol. 985. — P. 294—307.
- Seifert C.F., Kennedy S. Meperidine is alive and well in the new millennium: evaluation of meperidine usage patterns and frequency of adverse drug reactions//Pharmacotherapy. — 2004. — Vol. 24, N 6. — P. 776—783.
- (Staehelin E.). Неалкогольные наркомании. — В кн.: Клиническая психиатрия: Пер. с нем./Под ред. Г. Груле, Р. Юнга, В. Майер-Гросса, М. Мюллера. — М.: Медицина, 1967. — С. 221—248.
- Stancliff S., Myers J.E., Steiner S., Drucker E. Beliefs about methadone in an inner-city methadone clinic//J. Urban Health. — 2002. — Vol. 79, N 4. — P. 571—578.
- Stimmel B., Kreek M.J. Neurobiology of addictive behaviors and its relationship to methadone maintenance//Mt. Sinai Med. — 2000. — Vol. 67, N 5—6. — P. 375—380.
- Sutter F.K., Landau K. Heroin and strabismus//Swiss Med. Wkly. — 2003. — Vol. 133, N 19—20. — P. 293—294.
- Suzuki S., Chuang L.F., Doi R.H., Chuang R.Y. Morphine suppresses lymphocyte apoptosis by blocking p53-mediated death signaling//Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2003. — Vol. 308, N 4. — P. 802—808.
- Swartz J.A., Lurigio A.J., Goldstein P. Severe mental illness and substance use disorders among former Supplemental Security Income beneficiaries for drug addiction and alcoholism//Arch. Gen. Psychiatry. — 2000. — Vol. 57, N 7. — P. 701—707.
- Tedeschi M. Naltrexone for opioid dependence. An additional tool for general practitioners//Aust. Fam. Physician. — 2002. — Vol. 31, N 1. — P. 18—20.
- Teichtahl H., Prodromidis A., Miller B. et al. Sleep-disordered breathing in stable methadone programme patients: a pilot study//Addiction. — 2001. — Vol. 96, N 3. — P. 395—403.
- Thorpe L.E., Frederick M., Pitt J. et al. Effect of hard-drug use on CD4 cell percentage, HIV RNA level, and progression to AIDS-defining class C events among HIV-infected women//J. Acquir-Immune Defic. Syndr. — 2004. — Vol. 37, N 3. — P. 1423—1430.
- Tomkins D.M., Sellers E.M. Addiction and the brain: the role of neurotransmitters in the cause and treatment of drug dependence//CMAJ. — 2001. — Vol. 164, N 6. — P. 817—821.
- Turner B.J., Fleishman J.A., Wenger N. et al. Effects of drug abuse and mental disorders on use and type of antiretroviral therapy in HIV-injected persons//J. Gen. Intern. Med. — 2001. — Vol. 16, N 9. — P. 625—633.

- Ueda H.* Anti-opioid systems in morphine tolerance and addiction — locus-specific involvement of nociceptin and the NMDA receptor//Novartis Found Sympo- sium. — 2004. — Vol. 261. — P. 155—162.
- Vaarwerk M.J., Gaal E.A.* Psychological distress and quality of life in drug-using and non-drug-using HIV-infected women//Eur. J. Public Health. — 2001. — Vol. 11, N 1. — P. 109—115.
- Valenciano M., Emmanuelli J., Lert F.* Unsafe injecting practices among attendees of syringe exchange programmes in France//Addiction. — 2001. — Vol. 96, N 4. — P. 597—606.
- Vallejo R., de Leon-Casasola O., Benyamin R.* Opioid therapy and immunosuppression: a review//Am. J. Ther. — 2004. — Vol. 11, N 5. — P. 354—365.
- Van den Brink W., Hendriks V.M., Blanken P. et al.* Medical prescription to heroin to treatment resistant heroin addicts: two randomized controlled trials//BMJ. — 2003. — Vol. 327, N 7410. — P. 310—319.
- Verthein U., Dedkwitz P., Krausz M.* [Mental disorders and the course of opioid dependence]//Psychiatr. Prax. — 2000. — Vol. 27, N 2. — P. 77—85.
- Vetulani J.* Drug addiction. Part III. Pharmacotherapy of addiction//Pol. J. Pharmacol. — 2001. — Vol. 53, N 5. — P. 415—434.
- Vocci F.* Разработка препаратов для лечения опиатной наркомании. НИ-ДА-СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова: Материалы Международного рабочего совещания «Фармакотерапия наркоманий: фундаментальные и клинические исследования». — СПб., 2003. — С. 25.
- Wall R., Rehm J., Fischer B. et al.* Social costs of untreated opioid dependence//J. Urban Health. — 2000. — Vol. 77, N 4. — P. 688—722.
- Wang Q., Lu B.X.* [Single photon emission computerized tomography of spongiform leukoencephalopathy in heroin addicts: analysis of 10 cases]//Di-Yi-Jun-Yi-Da-Xue-Xue-Bao. — 2002. — Vol. 22, T 7. — P. 659—60.
- Warner-Smith M., Darke S., Day C.* Morbidity associated with non-fatal heroin overdose//Addiction. — 2002. — Vol. 97, N 8. — P. 963—967.
- Warner-Smith M., Darke S., Lynskey M., Hall W.* Heroin overdose: causes and consequences//Addiction. — 2001. — Vol. 96, N 8. — P. 1113—1125.
- Webb L., Oyefeso A., Schifano F. et al.* Cause and manner of death in drug-related fatality: an analysis of drug-related deaths recorded by coroners in England and Wales in 2000//Drug Alcohol Depend. — 2003. — Vol. 72, N 1. — P. 67—74.
- Welsh C.J., Suman M., Cohen A. et al.* The use of intravenous buprenorphine for the treatment of opioid withdrawal in medically ill hospitalized patients//Am-J-Addict. — 2002. — Vol. 11, N 2. — P. 135—140.
- White J.M., Danz C., Kneebone J. et al.* Relationship between LAAM-methadone preference and treatment outcomes//Drug Alcohol Depend. — 2002. — Vol. 66, N 3. — P. 295—301.
- Wolff A.J., O'Donnell A.E.* Pulmonary effects of illicit drug use//Clin. Chest Med. — 2004. — Vol. 25, N 1. — P. 203—216.
- Wood E., Spittal P.M., Small W. et al.* Displacement of Canada's largest public illicit drug market in response to a police crackdown//CMAJ. — 2004. — Vol. 170, N 10. — P. 1551—1556.
- Wood E., Tyndall M.W., Spittal P.M. et al.* Unsafe injection practices in a cohort of injection drug users in Vancouver: could safer injecting rooms help?//CMAJ. — 2001. — Vol. 165, N 4. — P. 405—410.
- Woodward D.J., Chang J.Y., Janak P. et al.* Activity patterns in mesolimbic regions in rats during operant tasks for reward//Prog. Brain Res. — 2000. — Vol. 126. — P. 303—322.
- Zador D.* Injectable opiate maintenance in UK: is it good clinical practice?//Addic- tion. — 2001. — Vol. 96, N 4. — P. 547—553.
- Zaveri N.* Peptide and non-peptide ligands for the nociceptin/orphanin FQ receptor ORL1: research tools and potential therapeutic agents//Life Sci. — 2003. — Vol. 73, N 6. — P. 663—678.
- Zeitlin H.* Drug use and young people: why is co-morbidity research so important?//Addiction. — 2000. — Vol. 95, N 11. — P. 1619—1620.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Абсцесс
— мозга туберкулезный 193
— мягких тканей 88, 208
— эпидуральный 196
Агрипнофобия 135
Аденозин 38, 40
Азалептин — см. Клозапин
Азота оксид 38
Акайрия 269, 275
Акатизия 100
Акинезия 212
Аккомодация 31
Аланин-трансаминаза 95, 200, 240
Алкалоз декомпенсированный респираторный 221
Алфентанил 23, 29, 58
Амблиопия 212
Амилоидоз почек 205, 206
Аминазин — см. Хлорпромазин
Амиотрофия невралгическая 215
Амитриптилин 238
Анальгезия
— спинальная 17, 19—21, 40
— супраспинальная 17, 19—21
Аневризма артериальная 203
— микотическая 196, 214
— септическая 215
Аноксемия церебральная — см. Гипоксия церебральная
«Анонимных наркоманов» общество 250
«Антипсихиатрии» течение 250
Аорты расслоение 202
Апноэ 30, 93
Артериит острый 202
Аспартат-трансаминаза 95, 200, 240
Аспирация
— мекония 105
— рвотных масс 95, 97, 273
Аспирин 65, 66, 257
Атаксия 210, 212
Атропин 31, 237
Атропина сульфат 237
Аттрактивный таксис 140
Ацетаминофен 46, 51, 216
Ацетилхолин 38
Баклофен 285
Бактериemia 203
«Белый китаец» 59
Бензилморфин 43
Болезнь
— алкогольная 215
— мочекаменная 32
— Потта 193
Ботулизм раневой 197
«Боязливая веселость» по С.Г. Жислину (1965) 151
Брадикардия 32, 223
Брадипноэ 30
Брадифрения 212
Бриетал — см. Метогекситал
«Булавочные проколы» 93
Бупренорфин 10, 11, 16, 17, 23, 25, 26, 43, 70—73, 80, 81, 97, 118, 235, 236, 245, 246, 255—258
Буторфанол 10, 11, 23, 25, 43, 70, 71, 74—78, 91, 97, 237
Васкулит 202
— церебральный 196, 211, 214
Венлафаксин 217
Вернике энцефалопатия 101, 214
Вещество серое околосводо-проводное 18, 20, 39
ВИЧ-инфекция 9, 104, 143, 145, 180, 185, 187, 188, 191—199, 201, 204, 206, 207, 210, 211, 214, 245, 246, 250, 273, 283, 284
ВИЧ-поражение легких 204
ВИЧ-энцефалопатия первичная 192, 211, 284
Внезапная смерть 206—209
Выкидыш 105

Галопе
Гамма-а
Гамма-г
240
Гангрена
Гексена
Гемипар
Гемипле
Гепатит
185,
272,
— В 189
— С 119
— D 18
— G 18
— TTV
Гепатит
Гепатон
Гепаток
Героин
41—4
61—6
86, 92
131, 1
207,
253—2
Герпес
Гидрокод
216
Гидрокс
Гидромор
61, 74
Гиперкал
Гиперкал
Гиперкал
Гипнофи
Гипоглик
Гипокине
Гипоксем
— артери
Гипоксия
Гипомим
Гипотала
Гипофиз
Гиппокам
Гистамин
Гломерул
— грануле
— мембран
— острый
Гломерул
ментарн
Глутамат
Глухота не
Глютетими
Голубовато
ruleus
Гонадотроп
Гепатит 19

Галоперидол 227, 229, 275
Гамма-аминомасляная кислота 38
Гамма-глутамилтранспептидаза 200, 240
Гангрена газовая 197, 209
Гексенал 225
Гемипарез спастический 212
Гемиплегия 212
Гепатит вирусный 9, 12, 166, 180, 185, 187, 188—191, 197, 200, 245, 272, 273
— В 189, 190
— С 119, 188, 189
— D 189
— G 189
— TTV 189
Гепатит лекарственный 272, 273
Гепатонекроз панлобулярный 257
Гепатокарцинома 189
Героин 9, 10, 22—25, 30, 33, 38, 41—43, 45—52, 55, 56, 58, 59, 61—64, 71, 72, 74, 75, 78, 79, 82, 86, 92—94, 98, 100, 106, 118, 124, 131, 165, 166, 186, 200—202, 205, 207, 208, 211—213, 244—250, 253—256, 258—260
Герпес 193, 195, 196
Гидрокодон 23, 24, 50—54, 57, 61, 216
Гидроксibuторфанол 76
Гидроморфон 23, 24, 50, 52, 53, 57, 61, 74, 76, 78
Гиперкалиемия 202, 216
Гиперкальциемия 216
Гиперкапния 93, 97, 102, 221
Гипнофилия 137
Гипогликемия 106
Гипокинезия 210
Гипоксемия 97, 98
— артериальная прогрессивная 221
Гипоксия церебральная 93, 97
Гипомимия 210
Гипоталамус 18, 21, 29
Гипофиз 18
Гиппокамп 18, 19, 27, 36, 93
Гистамин 32, 45, 57, 91
Гломерулонефрит
— гранулематозный 205
— мембранопротрофративный 205
— острый протрофративный 205
Гломерулосклероз фокальный сегментарный 206
Глутамат 38, 39
Глухота нейросенсорная 216
Глютетимид 46
Голубоватое место — см. Locus coeruleus
Гонадотропин-рилизинг-фактор 29
Гонорея 194

Гормоны
— адренокортикотропный 18, 29
— антидиуретический 29
— лютеинизирующий 29
— меланоцитостимулирующий 18
— соматотропный 21, 29
— тиреотропный 234
— фолликулостимулирующий 29
Грибковые заболевания — см. Микозы
Гуанабенз 224
Гуанфацин 224

Дезоцин 25
Делирий
— алкогольный 101, 150, 151, 156, 216
— атропиновый 237
— обусловленный отменой опиоидов — см. Острые психозы абстинентные
«Деревенский героин» 51
Десенситизация (опиоидных рецепторов) 37
Деспропионилнорфентанил 57
Деструктивное влияние болевого синдрома на психическое состояние 28
Деформация личности аддиктивная 139, 142, 144, 172, 180, 194
Диазепам 155, 203, 226
Диацетилморфин — см. Героин
Дигидрокодеинон — см. Гидрокодон
Дигидроксигидрокодеинон — см. Оксикодон
Дигидроксигидроморфинон — см. Оксиморфон
Дигидроморфинон — см. Гидроморфон
Дизартрия 212
Дизметрия 212
Диклофенак 282
Димедрол — см. Дифенгидрамин
Динор-LAAM 64
Динорфины 17, 18
— динорфин А 17, 20
— динорфин В 18, 21
Диплопия 74
Диприван — см. Пропофол
Диспозиция психическая приобретенная по К. Jaspers (1913) 111, 182
Диспротеинемия 54
Дистонии аддиктивные 117
Дистресс фетальный 105
Дистрофия печени жировая мелкокапельная 257
Дифенгидрамин 49, 77, 134, 155, 203, 228

Добутамин 98
Долофин — см. Метадон
Дормикум — см. Мидазолам
Дофамин 21, 28, 37, 38, 40, 209
Дроперидол 58, 227
Дуалистическая концепция патогенеза психопатологических проявлений опиоидной зависимости 172—176

Зависимость опиоидная (определение)

— физическая 33, 34

— психическая 34

Зантак — см. Ранитидин

Золпидем 134

Зопиклон 134

Зрительный бугор 36

Ибогаин 285

Ивадал — см. Золпидем

Имован — см. Зопиклон

Имодиум — см. Лоперамид

Инсульт 75, 192, 196, 214

Интолерантность к дискомфорту 141

Инфаркт

— миокарда острый 55

— мозга — см. Инсульт

Инфекции

— оппортунистические 193, 195, 284

— острые неспецифические 101, 102

Ишемия локальная 202

Кальцитонин 29

Кандидоз 196

— системный 202

Карбамазепин 226, 278, 279

Карбахолин 39

Кардиомегалия 206

Кардиомиопатия 202

Кетоацидоз 101

Кеторолак 282

Квамател — см. Фамотидин

Кветиапин 217

Клозапин 155, 156, 227, 228, 275

Клоназепам 94

Клонидин 38, 39, 156, 222—224, 230, 231, 235, 248, 281, 282

Клофелин — см. Клонидин

Кодеин 10, 16, 22—24, 41—48, 50, 55—57, 60, 61, 65, 88, 93, 235

Кодеинсодержащие лекарственные препараты 45, 46, 118, 170

Коделак 45

Колика

— желчная 31, 76

— почечная 16, 32, 55

Коллапс

— мотивационный 139

— сосудистый 93, 98, 223

Кома 31, 71, 81, 93—95, 97, 207, 213, 221

Компартмент-синдром — см. Синдром позиционного сдавления

Конверсия 110

Конституция психическая врожденная по К. Jaspers (1913) 111

Контаминанты 49

«Коричневый героин» 87

Корсаковский психоз 214

Кортизол 234

Кортикотропин-рилизинг-фактор 29

Креатинфосфокиназа 95, 206

Кризисы окулогирные 271

Кровотечение внутричерепное 106

Лактоза 49

«Лауданум» 15

Левон-альфа-ацетилметадол — см. LAAM

Левомепромазин 227

Левометадила ацетат — см. LAAM

Леворфанол 23

Лейкоэнцефалопатия губчатая 212

— отсроченная 213

Лей-энкефалин — см. Энкефалины

Лексир — см. Пентазоцин

β-Липотропин 18

Лоперамид 16, 24, 66

Лоразепам 226

Лорафен — см. Лоразепам

Лофексидин 224

Мак опийный — см. Мак снотворный

Мак снотворный 9, 15, 22, 23, 32, 41, 43, 44, 48, 49, 70, 85—88, 99, 118, 134, 203

Маннитол 49

Мемантин 242

Менингит

— при системном кандидозе 196

— сифилитический 194

— туберкулезный 193

Меперидин 21, 23, 24, 48, 53—57, 61, 74, 78, 91

Меперидиновая кислота 54

Мептазинол 25

Метааддиктивные психические расстройства 110—112, 219

Метадон 9—11, 16, 17, 23, 24, 43, 48, 50, 51, 55—66, 71—74, 78, 82, 88, 92, 96, 97, 99, 106, 107, 116, 118, 149, 150, 187, 203—205, 211, 220, 235, 244—256, 258, 259

Метадоноподобные вещества 10, 24, 63

Метилдофа 224
 Метилморфин — см. Кодеин
 α-Метилфентанил 59
 Метогекситал 226
 Мет-энкефалин — см. Энкефалины
 Мигрень 77
 Мидазолам 226, 280
 Миелопатия вакуолярная 192
 Микозы 196
 «Микрорецидивы» 104
 Миндалины 18—21, 26, 36
 Миоглобинурия 95, 206, 215, 216
 Миозит 208
 Миопатии 202, 216
 Миртазапин 225, 277
 6-Моноацетилморфин 47, 93
 Морфин 10, 19, 22—31, 38—48, 50—58, 60, 61, 64, 67, 69, 70, 72—74, 76—81, 85, 91—94, 98, 100, 102, 164, 186, 187, 192, 249, 256
 Морфин-3-глюкуронид 42
 Морфин-6-глюкуронид 42
 Морфиновый стандарт 43, 45, 52, 53, 55, 70
 Мутизм акинетический 212
 Налбуфин 10, 11, 23, 25, 26, 43, 45, 48, 55, 57, 61, 70, 71, 74, 75, 77—79, 91, 97
 Налмефен 25, 79, 82, 83
 Налоксозон 26
 Налоксон 19—21, 24, 25, 31, 33, 39, 51, 66, 71, 72, 74, 75, 77, 79—82, 96, 97, 208, 220, 221, 230, 235, 257, 282, 283
 Налоксоназин 19, 26, 83
 Налорфин 25
 6-Налтрексол 82
 Налтрексон 19, 25, 33, 74, 79, 83, 103, 162, 166, 169, 193, 220, 221, 230, 233, 235, 239—243, 262, 282, 283
 Налтриндол 21, 83
 «Наркоманическая личность» по М.Л. Рохлиной и А.А. Козлову (2000, 2001) 174
 Наркотолерантности принципы 46, 63, 198, 260
 Настойка опия 15, 16, 107
 Натрия вальпроат 279
 Невропатия периферическая 192, 211, 214
 Недостаточность
 — дыхательная острая 273
 — кровообращения острая 201
 — левожелудочковая острая 93, 202
 — печеночно-клеточная 42, 55
 — полиорганный 201
 — почечная 42, 54, 98, 206

Нейроинфекции оппортунистические 192
 Нейролепсия 269
 Нейролептанальгезия 58
 Нефрит
 — гранулематозный 205
 — интерстициальный 205
 — хронический тубуло-интерстициальный 205
 Нефропатия 95, 205, 206, 214
 — вторичная 201
 — при передозировке наркотиков 206
 Нефросклероз хронический гипертонический 206
 Нистагм 210
 Нитразепам 226
 Нитроксидсинтаза 39
 Норадреналин 31, 38, 67, 209
 Норбиалторфимин 20, 83
 Норбуторфанол 76
 Норкодеин 44
 Нор-LAAM 64
 Нормеперидин 54, 55
 Норпропоксифен 65
 Норфентанил 57
 Норфин — см. Бупренорфин
 Носкапин 24
 Ноцицептин-орфанин FQ 21
 Ноцицепция 19—21
 «Ночная жизнь» 135
 «Нравственное слабоумие» 143
 Нубаин — см. Налбуфин
 Одди сфинктер 31, 48
 Оксигенация гипербарическая 285
 Оксикодон 23, 24, 50—53, 94
 Оксиморфон 23, 24, 48, 53, 58, 62, 76
 Олигурия 206
 Омнопон 23
 Огий 22—24, 41, 44, 49, 63, 81, 86, 205
 Опиоиды
 — определение 17
 — классификация 17, 18, 21—26
 Остановка
 — дыхания 30, 49, 95
 — сердца 207
 Отек легких
 — кардиогенный 16, 55
 — некардиогенный 81, 95, 205, 273
 Очаги висцеральные пиодеструктивные 201
 Папаверин 24, 41
 Паралич псевдобульбарный 212
 Параличи конечностей 95, 211, 215
 Парацетамол — см. Ацетаминофен

Парегорик 107
 Парезы конечностей 95, 194
 Патологическое пристрастие к азартным играм 36, 82
 Патологическое развитие личности по аддиктивному типу 139
 Патологическое влечение к психоактивным веществам
 — первичное 34, 133, 143, 264
 — вторичное 34
 Пентазоцин 17, 23, 25, 43, 45, 48, 55, 57, 61, 73—76, 78, 79, 91, 235
 Передозировка опиоидов 31, 42, 46, 49—52, 58, 62, 66, 69, 71, 74, 75, 78, 80, 92—99, 180, 191, 205—207, 213—216, 241, 246, 255, 259, 260
 Периодическое дыхание 30
 Пилоэрекция 100
 Пипероксан 39
 Пипольфен — см. Прометазин
 Пироксикам 282
 Плексит
 — брахиальный 95
 — люмбосакральный 95
 Пневмония острая 95, 204, 205, 271—273
 — аспирационная — см. Синдром Мендельсона
 — вызванная пневмоцистами 204, 273
 Подкрепляющее действие опиоидов и других психоактивных веществ
 — положительное 34, 83, 116
 — отрицательное 28, 34, 116
 Полирадикулопатия инфекционная — см. Синдром Гийена—Барре
 «Понимающая психология» К. Jaspers (1913) 178
 «Потолочный эффект» 69, 71, 75, 78, 92, 93, 258
 Потребности
 — висцерогенные 112, 140
 — индивида фундаментальные психологические по А. Maslow (1971) 112, 140
 Преждевременные роды 105
 Продинорфин 18
 Пролактин 29
 Промедол — см. Тримеперидин
 Проаддиктивные психические расстройства 110—112
 Прометазин 228
 Проопиомеланокортин 18
 Пропирам 25
 Пропоксифен 23, 24, 43, 65, 66, 216, 235
 Пропофол 226, 231
 Профадел 25

Проэнкефалин 18
 Проэнкефалин А — см. Проэнкефалин
 Проэнкефалин В — см. Продинорфин
 Псевдоабстинентные состояния 102
 Псевдоаддиктивный тип опиоидной зависимости 34
 Псевдоаневризма
 — артериальная 202, 203
 — венозная 202
 «Психологически понятные связи» по К. Jaspers (1913) 117, 136
 Психозы острые
 — абстинентные 64, 101, 112, 113, 115, 132, 149—151, 155—157, 161, 162, 176, 216, 228, 229, 275, 277, 279
 — интоксикационные 72, 74, 77, 91
 Пульс нитевидный 93, 209
 Пурпура тромбоцитопеническая 240
 Рабдомиолиз 95, 202, 206, 215, 216
 Радедорм — см. Нитразепам
 Ранитидин 232
 Рекседа пластины 18
 Реланиум — см. Диазепам
 Ремерон — см. Миртазапин
 Ремифентанил 23, 29, 58
 Респираторный дистресс-синдром
 — взрослых 95, 271, 273
 — новорожденных 105
 Ретикулярная формация 27
 Ретинопатия гипертоническая 206
 Рефлекс кашлевой 30
 Рефлюкс
 — билиарный 31, 48
 — панкреатический 31, 48
 Рецепторы опиоидные
 — определение 16
 — классификация 17—21
 Ригидность психическая 269, 275
 Рогипнол — см. Флунитразепам
 Сенситизация (опиоидных рецепторов) 37
 Сепсис 208, 284
 Септицемия 88, 201
 Серотонин 38, 40, 67, 225
 Синдром
 — абстинентный плода и новорожденного 104—107
 — ангедонии 146
 — Гийена—Барре 215
 — гиперактивности с дефицитом внимания 105
 — дефицита вознаграждения 40
 — диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови 95

- злокачественный нейрорептиче-
ский 271
- Куленкампа—Тарнова 271
- Мендельсона 95, 273
- миоренальный 206
- нефротический первичный 206
- ночного апноэ 207
- «опухших рук» 202, 203
- позиционного сдавления 95, 98
- серотониновый 274
- слабости синусового узла 223
- тромбоэмболический 201
- цитолитический 200, 240
- «Система вознаграждения» 16, 18,
34—37, 82, 140, 141, 285
- Система лимбическая 27
- «Системы вознаграждения» анома-
льная эксплуатация 36
- Сифилис 194
- «Снижения вреда» концепция и
программы 50, 197, 198, 246, 259,
260
- Собственно аддиктивные психиче-
ские расстройства 110, 112
- Соломка маковая 86
- Соматизация 110
- Сопор 221
- Состояние «неустойчивого равно-
весия» по И.Н. Пятницкой
(1994) 103
- Спазм сосудов нижних конечностей
генерализованный 202
- Стадол — см. Буторфанол
- Стафилококк
- зеленающий 201
- золотистый 197, 201
- Столбняк 197
- Стоматит 196
- «Страх абстинентного состояния»
116
- «Страх детоксикации» 233, 248, 249
- «Страх третьего дня» 116
- Стрихнин 49
- Субстанция Р 28
- Суфентанил 21, 23, 29, 58
- Тальк 49
- Тахикардия 74, 99, 224, 226, 254
- Тахипноэ 100, 273
- Тахифилаксия 280
- Тебаин 23, 70
- Теофиллин 40
- «Терапевтический тупик» 267
- Терпинкод 45
- Тетраплегия 212
- Тиамин 279
- Тизерцин — см. Левомепромазин
- Тиопентал-натрий 225, 226
- Тироксин 234

- Толерантность к опиоидам (опреде-
ление) 32
- «психическая» 118
- Топамакс — см. Топирамат
- Топирамат 279
- «Точечный зрачок» 31
- Трамадол 10, 11, 22, 30, 33, 67, 68,
88, 107, 118, 134, 150, 156, 170,
217, 237
- Трамал — см. Трамадол
- Триггер-зона 29, 91, 97
- Трийодтиронин 234
- Тримеперидин 24, 56, 106
- Триметилфентанил 9, 59
- Трипеленнамин 75
- Триптаза 96
- Тромбоз
- илеофemorальный 203
- поверхностных и глубоких вен
202
- Тромбофлебит септический 202
- Тромбоэмболия 214
- Туберкулез 193, 199, 284
- Фамотидин 232
- Фармакофилия 137, 264
- Фасциит 208
- Феномен
- аггравации 101
- аддиктивного опережения 118,
125
- «отдачи» 224
- патологического влечения к пси-
хоактивным веществам 11,
112
- психической рефлексии по
К. Jaspers (1913) 117
- фармакофагии по И.Н. Пятниц-
кой (1994) 138
- Фентанил 23, 24, 29, 43, 48, 50—53,
55—59, 61, 62, 74, 93
- Финлепсин — см. Карбамазепин
- Фистула артериовенозная 202
- Флебит диффузный 88, 202, 203
- Флегмона 88
- Флумазенил 98
- Флунитразепам 226
- Фобия отмены 115, 118, 124, 131,
135, 174, 219, 248
- «Фобия детоксикации» 116
- β-Фуналтрексамин 19, 83
- Хейлит ангулярный 196
- Хинин 49, 201, 206
- Хламидиаз 194
- Хлорпромазин 107, 161, 227
- Холестаз 83
- Холецистокенин 38—40
- Хорея 212

Целлюлит 208, 209
Центр продолговатого мозга кашле-
вой 27, 30
Центры мозга дыхательные 27, 71,
93, 94, 100, 102
Циклазацин 25
Цирроз печени 42, 188, 190, 200
Шок анафилактический 95
Эдингера—Вестфаля ядро 31
Эндокардит
— инфекционный 196, 201, 214, 284
— небактериальный тромботиче-
ский 201, 214
Эндорфины 16
— α -неоэндорфин 17, 18
— β -неоэндорфин 17, 18, 21
— β -эндорфин 17—19, 21, 29
Энкефалины 17, 18, 21
— лей-энкефалин 17, 18
— мет-энкефалин 17
Энцефалопатия

— Вернике — см. Вернике энцефа-
лопатия
— губчатая — см. Лейкоэнцефалопа-
тия губчатая
— мультифокальная прогрессирую-
щая 213
— постаноксемическая отсроченная
213
Этиленвинилацетат 83
Эторфин 21, 24
Ядра гипоталамуса
— латеральные 20
— преоптические 27
— супраоптические 40
Ядро
— глазодвигательного нерва 27
— гипоталамуса дугообразное 18
— добавочное глазодвигательного
нерва — см. Эдингера—Вестфаля
ядро
— одиночного тракта 18

Abstine

Biofeed
«Blue v
Bupren
men

Candida
— guilli
Ceiling
«Chasin
«China
Clostrid
— novyi
— perfr
Complia

Detoxifi
249
Drug-fr

Harm re
Hemisc
Herpes s
«Hillbill

LAAM
235,
Locus c
105, 2

Methado

ЛАТИНСКИЙ ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Abstinence fear 116, 249
 Biofeedback 18
 «Blue velvet» 75
 Buprenorphine maintenance treatment 255
 Candida 196
 — guilliermondii 201
 Ceiling effect — 69, 258
 «Chasing the dragon» 87, 212
 «China white» 59
 Clostridium 197, 208, 209
 — novyi 208
 — perfringens 208, 209
 Compliance 278
 Detoxification phobia 116, 233, 249
 Drug-free state 243
 Harm reduction 50, 197, 260
 Hemiscrotum 209
 Herpes simplex 195
 «Hillbilly heroin» 51
 LAAM 16, 23, 24, 64, 65, 71, 82, 97, 235, 245, 254, 255
 Locus coeruleus 18, 27, 36, 38, 39, 105, 222, 224
 Methadone maintenance therapy 247
 Nucleus
 — accumbens 19—21, 36, 37
 — pedunculopontinus 19, 21
 Opioid receptor-like receptor 21
 Pallidum 21
 Pathological gambling 36
 Pneumocystis carinii 204, 273
 Pseudomonas 197
 Puffy hand syndrome 203
 Rapid opioid detoxification 230
 Reinforcement
 — positive 34, 116
 — negative 34, 116
 Reinforcing effects 34, 241
 Reward deficiency syndrome 40
 Reward system 34, 140, 285
 «Shotgunning» 87
 «Speedball» 202
 Staphylococcus
 — aureus 197
 — viridans 201
 Striatum 192
 Suboxone 257
 Tapering opioid detoxification 35
 Tapering opioid substitution 235
 Tegmentum 19, 37, 39
 «T's and blues» 75

Монография

**Юрий Павлович Сиволап,
Владимир Анатольевич Савченков**

**ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ ОПИОИДАМИ
И ОПИОИДНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ**

Зав. редакцией *Т.П. Осокина*
Научный редактор *Э.М. Попова*
Художественный редактор *С.Л. Андреев*
Оформление художника *П.Г. Поллака*
Технический редактор *С.П. Танцева*
Корректор *А.Ф. Матвейчук*

Подписано к печати 04.07.2005. Формат
бумаги 60×90¹/₁₆. Бумага офсетная № 1.
Гарнитура Таймс. Печать офсетная. Усл.
печ. л. 19,0. Усл. кр.-отт. 20,5 л. Уч.-изд. л.
20,79. Тираж 3000 экз. Заказ № 0510080.

ОАО «Издательство «Медицина». 119992,
г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 5.

Отпечатано в полном соответствии
с качеством предоставленного оригинал-макета
в ОАО «Ярославский полиграфкомбинат»
150049, Ярославль, ул. Свободы, 97



ISBN 5-225-04237-6



9 785225 042370

ап,
ченков

ДАМИ
СТЬ

а
ва
ндреев
лака
цева

ормат
№ 1.
Усл.
д. л.
0.

992,
р. 5.

кета
нат»

СИВОЛАП Юрий Павлович

Доктор медицинских наук, ведущий
научный сотрудник кафедры
психиатрии и медицинской
психологии Московской медицинской
академии им. И.М. Сеченова.

Автор 42 научных работ в области
психиатрии и наркологии,
в том числе монографии
и клинического руководства

САВЧЕНКОВ Владимир Анатольевич

Кандидат медицинских наук, врач
высшей категории, заведующий
отделением неотложной
наркологической помощи клиники
психиатрии им. С.С. Корсакова
Московской медицинской
академии им. И.М. Сеченова

ҚАЗ

ОПМОИДЫ

Ю.П. СИВОЛАП, В.А. САВЧЕНКОВ